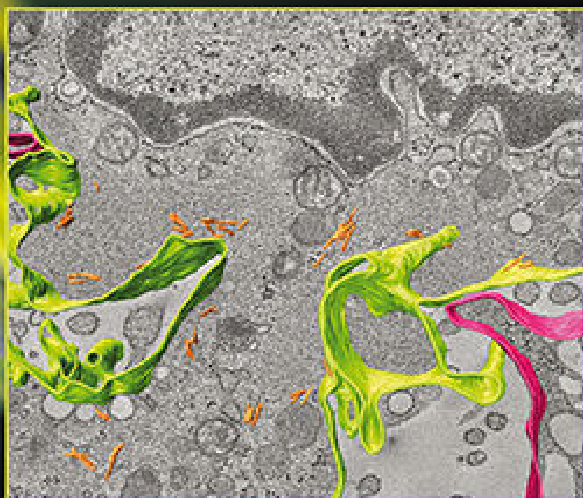
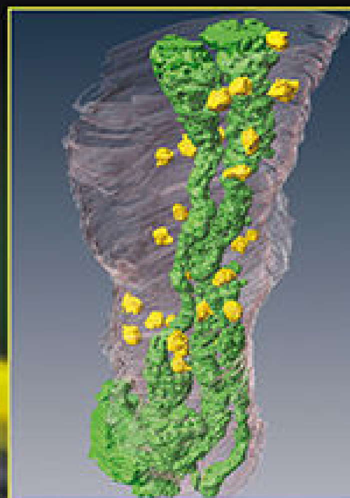
JAMES M. RITTER
ROD FLOWER
GRAEME HENDERSON
YOON KONG LOKE
DAVID MacEWAN
HUMPHREY P. RANG

RANG & DALE Farmacologia

NONA EDIÇÃO





RANG & DALE

Farmacologia



O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

RANG & DALE

Farmacologia

NONA EDIÇÃO

JAMES M. RITTER DPhil FRCP HonFBPhS FMedSci
Emeritus Professor of Clinical Pharmacology, King's College London
Fellow Commoner, Trinity Hall, Senior Physician Advisor CUC (GSK), Addenbrooke's Hospital
Cambridge, United Kingdom

ROD FLOWER PhD LLD DSc HonFBPhS FMedSci FRS
Emeritus Professor of Pharmacology
Bart's and the London School of Medicine
Queen Mary, University of London
London, United Kingdom

GRAEME HENDERSON PhD, FRSB, HonFBPhS
Professor of Pharmacology
University of Bristol
Bristol, United Kingdom

YOON KONG LOKE MBBS MD FRCP FBPhS
Professor of Medicine and Pharmacology
Norwich Medical School, University of East Anglia
Norwich, United Kingdom

DAVID MACEWAN PhD FRSB FBPhS SFHEA
Professor of Molecular Pharmacology/Toxicology & Head of Department
Department of Molecular and Clinical Pharmacology
University of Liverpool
Liverpool, United Kingdom

HUMPHREY P. RANG MB BS MSc MA DPhil HonFBPhS FMedSci FRS
Emeritus Professor of Pharmacology
University College London
London, United Kingdom

Tradução
GEA TEXTOS S. L.

Revisão Científica
DENIS DE MELLO SOUZA
Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo.
Mestrado e Doutorado em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
Pós-doutorado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas com estágio no Instituto de Fisiologia
da Faculdade de Veterinária da Universidade Justus Liebeg de Giessen, Alemanha.
Professor Adjunto da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal da Bahia.





- Os autores deste livro e a editora empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências, as atualizações legislativas, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre os temas que constam do livro, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas recomendações ou na legislação regulamentadora.

- Data do fechamento do livro: 03/03/2020

- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- **Atendimento ao cliente: (11) 5080-0751 | faleconosco@grupogen.com.br**

- Traduzido de:
RANG & DALE'S PHARMACOLOGY, 9th EDITION

This edition of *Rang & Dale's Pharmacology, 9th edition* by James M. Ritter, Rod Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke, David MacEwan and Humphrey P. Rang is published by arrangement with Elsevier Ltd.
ISBN: 978-0-7020-7448-6
Esta edição de *Rang & Dale's Pharmacology, 9th edition* de James M. Ritter, Rod Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke, David MacEwan and Humphrey P. Rang, é publicada por acordo com Elsevier Ltd.

-

Declarações de Potencial Conflito de Interesses Financeiros para Rang & Dale 9E (2014-2018)

HPR: não existe conflito de interesses financeiros a declarar
JMR: recebeu salário de Quintiles e GSK
GH: não existe conflito de interesses financeiros a declarar
YKL: recebeu financiamento da Polpharma e Thame Pharmaceuticals
DJM: não existe conflito de interesses financeiros a declarar
RJF: serve como membro do Conselho da Antibe Therapeutics

GEN | Grupo Editorial Nacional S.A.
Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
www.grupogen.com.br

■ Ficha catalográfica

R153
9. ed.

Rang & Dale : farmacologia / James M. Ritter ... [et al.] ; tradução Gea textos S. L ; revisão científica Denis de Mello Souza. – 9. ed. – Rio de Janeiro : GEN | Grupo Editorial Nacional S.A. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda., 2020.

808 p. ; 28 cm.

Tradução de: Rang & Dale’s : pharmacology
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-9515-7248

1. Farmacologia. I. Ritter, James M. II. Gea textos S. L. III. Souza, Denis de Mello.

20-62560

CDD: 615.1
CDU: 615

Vanessa Mafra Xavier Salgado – Bibliotecária – CRB-7/6644


abdr
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
Respeite o direito autoral

Prefácio

Nesta edição, como nas anteriores, nos propusemos a explicar o que os medicamentos fazem com relação aos mecanismos pelos quais eles atuam. Isso inclui a análise não somente nos níveis celular e molecular em que o conhecimento e as técnicas estão avançando velozmente, mas também no nível dos mecanismos fisiológicos e dos distúrbios patológicos. As raízes da farmacologia encontram-se na terapêutica, cujo objetivo é aliviar os efeitos das doenças. Por isso tentamos interligá-los nos níveis molecular e celular com a gama de efeitos benéficos e adversos que o ser humano experimenta quando faz uso de fármacos, seja por motivos terapêuticos ou outras razões. Os agentes terapêuticos têm elevada taxa de obsolescência. Na década de 2008 a 2017, 301 novos fármacos obtiveram aprovação regulatória para o uso como agentes terapêuticos. A maioria explora os mesmos alvos moleculares de fármacos já em uso. O conhecimento dos mecanismos de ação da classe de fármacos à qual pertence um novo agente é um bom ponto de partida para entender e utilizar um novo composto de maneira inteligente.

De modo significativo, no entanto, um terço destes recém-chegados são fármacos “com mecanismo de ação singular”. Ou seja, eles atuam em novos alvos moleculares não previamente explorados para fins terapêuticos e, portanto, provavelmente produzirão efeitos não descritos antes. Nem todos serão bem-sucedidos clinicamente, mas alguns estimularão o desenvolvimento de compostos posteriores aprimorados do mesmo tipo. Além disso, cerca de um quarto dos novos compostos são “biofármacos” – principalmente proteínas produzidas pela bioengenharia, e não pela química sintética. Estão crescendo em importância como agentes terapêuticos e, em geral, têm características um pouco diferentes dos fármacos convencionais, e serão abordados em um capítulo revisado. A taxa muito alta de inovação na

descoberta de medicamentos é uma mudança recente – e muito bem-vinda – devido, em grande parte, aos rápidos avanços na biologia molecular e celular que tiveram origem no sequenciamento do genoma humano em 2003. Nós tentamos atingir um equilíbrio entre a necessidade de acompanhar estes desenvolvimentos modernos e o perigo de sobrecarga de informação. Nossa ênfase está em explicar os princípios gerais subjacentes à ação dos fármacos, que se aplicam tanto aos antigos como aos novos, e descrever mais detalhadamente as ações e mecanismos dos fármacos já estabelecidos e familiares, incluindo referências que abrangem desenvolvimentos modernos e futuros.

A farmacologia é uma disciplina científica viva com direito próprio, com uma importância que vai além de proporcionar uma base para o uso de fármacos na terapia, e o nosso objetivo é oferecer um conhecimento sólido não apenas para os futuros médicos, mas também para cientistas de outras disciplinas que precisem entender como os fármacos atuam. Descrevemos, portanto, sempre que for o caso, como os fármacos são utilizados como sondas para a elucidação de funções celulares e fisiológicas, para melhorar nossa compreensão de como o corpo humano funciona normalmente e o que está errado na doença, mesmo quando os compostos não têm uso clínico. Além das aplicações terapêuticas, os medicamentos têm outros impactos na sociedade, que abordamos em capítulos sobre substâncias psicoativas, uso abusivo de drogas e uso de drogas no esporte.

Os nomes de fármacos e substâncias químicas correlatas são estabelecidos pelo uso e, algumas vezes, apresentam mais de uma denominação de uso comum. Para efeitos de prescrição, é importante o uso de denominações padrões, e procuramos aqui seguir ao máximo a lista de medicamentos genéricos da Organização Mundial da Saúde. Por vezes, essas denominações confrontam-se com certos nomes familiares (p. ex., o mediador endógeno prostaglandina I_2, ou prostaciclina – que são os nomes padrões na literatura científica – recebe o nome de "epoprostenol", uma denominação não familiar para a maioria dos cientistas). Nestes casos, geralmente adotamos a nomenclatura científica convencional.

A ação de um fármaco somente pode ser compreendida no contexto do restante dos acontecimentos no organismo. Por isso, no início da maioria dos capítulos, introduzimos uma breve discussão sobre os processos fisiológicos

e bioquímicos relevantes para a ação dos fármacos descritos. Foram incluídas as estruturas químicas dos medicamentos apenas quando essa informação ajuda na compreensão das suas características farmacológicas e farmacocinéticas.

A organização geral do livro foi mantida, com seções abrangendo: (1) os princípios gerais da ação dos fármacos; (2) os mediadores químicos e os mecanismos celulares com os quais os fármacos interagem de modo a produzir seus efeitos terapêuticos; (3) a ação de fármacos sobre sistemas orgânicos específicos; (4) a ação de fármacos sobre o sistema nervoso; (5) a ação de fármacos usados no tratamento de doenças infecciosas e do câncer; e (6) uma variedade de tópicos especiais como as reações adversas, os usos não medicinais dos fármacos etc. Essa organização reflete nossa crença de que a ação dos fármacos precisa ser entendida não apenas como uma descrição dos seus efeitos individuais e seu uso, mas no sentido de uma intervenção química que perturba a rede de sinais químicos e celulares que estão por trás da função de qualquer organismo vivo. Além de atualizar cada capítulo, acrescentamos novos materiais sobre biofármacos e medicina personalizada, tópicos de particular interesse atual. No Capítulo 48 foi incluído material atualizado adicional sobre fármacos que melhoram a cognição.

Apesar de a farmacologia, assim como outros segmentos da ciência biomédica, estar em constante avanço graças à aquisição de novas informações, ao desenvolvimento de novos conceitos e à introdução de novos medicamentos para uso clínico, evitamos expandir a nona edição em relação à anterior, eliminando dados e material obsoleto. Além disso, fez-se uso extensivo de texto em letras menores para abranger informações mais especializadas e especulativas que não sejam essenciais para a compreensão da mensagem-chave, mas que virão, provavelmente, a ser úteis para os estudantes que procuram aprofundar o conhecimento. Na seleção do novo material a ser incluído, levamos em consideração não apenas agentes novos, mas também recentes acréscimos ao conhecimento básico que fundamentam o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, sempre que possível, fornecemos um breve esboço de novos tratamentos a caminho. As listas de referências são, em grande parte, restritas a orientações sobre leitura adicional, juntamente com artigos de revisão que listam trabalhos originais importantes.

Finalmente, esperamos conseguir transmitir algum do nosso próprio entusiasmo pela ciência e importância da farmacologia no mundo moderno.

Agradecimentos

Somos gratos a muitos colegas que nos ajudaram com comentários e sugestões, e gostaríamos de agradecer especialmente aos seguintes pela ajuda e conselhos na preparação desta edição: Dr. Steve Alexander, Professora Emma Baker, Dra. Barbara Jennings, Professor Eamonn Kelly, Professor Munir Pirmohamed e Professora Emma Robinson. Gostaríamos também de agradecer à Dra. Christine Edmead pelo seu trabalho nas questões de autoavaliação, que estão disponíveis como material suplementar deste livro.

Londres, 2018
Humphrey P. Rang
James M. Ritter
Rod Flower
Graeme Henderson
David MacEwan
Yoon Kong Loke

Material Suplementar

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Estudos de casos
- Questões de autoavaliação

O acesso ao material suplementar é gratuito. Basta que o leitor se cadastre, faça seu *login* em nosso *site* (www.grupogen.com.br), clicando no menu superior do lado direito e, após, em GEN-IO. Em seguida, clique no menu retrátil e insira o código (PIN) de acesso localizado na primeira orelha deste livro.

O acesso ao material suplementar online fica disponível até seis meses após a edição do livro ser retirada do mercado.

Caso haja alguma mudança no sistema ou dificuldade de acesso, entre em contato conosco (gendigital@grupogen.com.br).



GEN-IO (GEN | Informação Online) é o ambiente virtual de aprendizagem do GEN | Grupo Editorial Nacional

Sumário

SEÇÃO 3 **Fármacos que Afetam os Grandes Sistemas de Órgãos**

1 O Que É Farmacologia?

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo introdutório explica como a farmacologia surgiu e evoluiu como disciplina científica, descrevendo a estrutura atual do tema e suas associações com outras ciências biomédicas. Sua configuração constitui a base da organização do restante deste livro. Os leitores ansiosos para se atualizarem sobre farmacologia podem, sem receio, pular este capítulo.

O QUE Й UM FБRMACO?

Para os propósitos deste livro, um fármaco pode ser definido como *uma substância química de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou um ingrediente*[1] *essencial da dieta, o qual, quando administrado a um organismo vivo, produz um efeito biológico.*

Alguns pontos merecem ser observados. Fármacos podem ser substâncias químicas sintéticas, substâncias químicas obtidas a partir de plantas ou animais ou produtos de biotecnologia (biofármacos). Um *medicamento* é uma preparação química que, em geral – mas não necessariamente –, contém um ou mais fármacos, administrado com a intenção de produzir determinado efeito terapêutico. Em geral, os medicamentos contêm outras substâncias (excipientes, conservantes, solventes etc.) ao lado do fármaco ativo, a fim de tornar seu uso mais conveniente. Para que a substância seja considerada um fármaco, deve ser administrada como tal, em vez de ser liberada por mecanismos fisiológicos.

Várias substâncias, como insulina ou tiroxina, são hormônios endógenos, mas também são fármacos quando intencionalmente administradas. Muitos fármacos não são usados normalmente em medicina, mas se revelam úteis ferramentas de pesquisa. A definição de fármacos também inclui as toxinas, que, da mesma forma, não são geralmente administradas na prática clínica, mas ainda assim são ferramentas farmacológicas fundamentais. Na linguagem comum, a palavra *droga* está frequentemente associada a substâncias psicoativas e à dependência – infelizmente, conotações negativas que tendem a influenciar a opinião desinformada contra qualquer forma de terapia química. Neste livro, nos concentramos principalmente nos fármacos usados para fins terapêuticos, mas também descrevemos fármacos psicoativos e fornecemos exemplos importantes de substâncias usadas como ferramentas experimentais. Os venenos caem estritamente dentro da definição de drogas, e na verdade, "todos os fármacos são venenos (…) apenas a dose diferencia veneno de um fármaco" (um aforismo creditado a Paracelso, um médico suíço do século XVI). Por outro lado, os venenos podem ser agentes terapêuticos eficazes quando administrados em doses subtóxicas. A toxina botulínica (ver Capítulo 14) fornece um exemplo notável: é o veneno mais potente conhecido em relação à sua dose letal, mas é amplamente utilizada tanto como medicamento quanto como cosmético. Aspectos gerais dos efeitos nocivos dos fármacos são considerados no Capítulo 58. A toxicologia é o estudo dos efeitos tóxicos das substâncias químicas (incluindo fármacos), e os testes toxicológicos são realizados em novas entidades químicas durante o seu desenvolvimento como potenciais medicamentos (ver Capítulo 60), mas o assunto não é abrangido de outra maneira neste livro.

ORIGENS E ANTECEDENTES

A farmacologia pode ser definida como o estudo dos efeitos dos fármacos no funcionamento de sistemas vivos. Como ciência, nasceu em meados do século XIX, uma das muitas novas ciências biomédicas baseadas nos princípios da experimentação, e não nas crenças vigentes naquele período extraordinário. Muito antes disso – na verdade, desde os primórdios da civilização –, remédios à base de ervas foram amplamente utilizados, farmacopeias foram escritas e o mercado dos boticários floresceu. No

entanto, nada que se assemelhasse a princípios científicos foi aplicado à terapêutica, àquela altura denominada *matéria médica*.[2] Até mesmo Robert Boyle, que lançou os fundamentos científicos da química em meados do século XVII, quando lidava com a terapêutica (*A Collection of Choice Remedies*, 1692), foi capaz de recomendar misturas de larvas, estrume, urina e fungos do crânio de um homem morto. O impulso da farmacologia veio da necessidade de melhorar os resultados das intervenções terapêuticas pelos médicos, que, naquele tempo, eram hábeis em observação clínica e diagnóstico, mas, em geral, ineficazes quanto ao tratamento.[3] Até o fim do século XIX, o conhecimento do funcionamento normal e anormal do organismo era muito rudimentar para permitir, mesmo em bases grosseiras, a compreensão dos efeitos dos fármacos; ao mesmo tempo, as doenças e a morte eram consideradas assuntos semissagrados, tratados particularmente por doutrinas mais autoritárias do que científicas. A prática clínica frequentemente mostrou obediência a essa autoridade e ignorava o que pareciam ser fatos facilmente verificáveis. Por exemplo, a casca de cinchona foi reconhecida como um tratamento específico e eficiente para a malária, e um correto protocolo para seu uso foi estabelecido por Lind em 1765. Em 1804, entretanto, Johnson a declarou insegura até que a febre tivesse baixado e recomendou, em seu lugar, o uso de altas doses de calomelano (cloreto mercuroso) nos primeiros estágios – um conselho fatal, que foi servilmente obedecido pelos 40 anos seguintes.

A motivação para compreender o que os fármacos podem e não podem fazer vem da prática clínica, mas a ciência somente poderia ser estruturada a partir de fundamentos seguros de fisiologia, patologia e química. Foi somente em 1858 que Virchow propôs a teoria celular. O primeiro uso de uma fórmula estrutural para descrever um composto químico foi em 1868. A bactéria como causa de doença foi descoberta por Pasteur em 1878. Antes disso, a farmacologia dificilmente encontraria alguma sustentação, e podemos admirar a visão corajosa de Rudolf Buchheim, que criou o primeiro instituto de farmacologia (em sua própria casa), na Estônia, em 1847.

Em seus primórdios, antes da invenção da química orgânica sintética, a farmacologia se relacionava exclusivamente com a compreensão dos efeitos de substâncias naturais, principalmente extratos botânicos – e algumas substâncias químicas (principalmente tóxicas) como mercúrio e arsênico.

Um aperfeiçoamento inicial em química foi a purificação de compostos ativos de plantas. Friedrich Sertürner, um jovem boticário alemão, purificou a morfina a partir do ópio em 1805. Outras substâncias rapidamente se seguiram e, mesmo que suas estruturas fossem desconhecidas, esses compostos mostraram que os produtos químicos, e não a magia ou as forças vitais, eram os responsáveis pelos efeitos que os extratos de plantas produziam nos organismos vivos. Os primeiros farmacologistas concentraram mais a atenção nesses fármacos derivados das plantas, como quinina, digital, atropina, efedrina, estricnina e outros (muitos dos quais são utilizados até hoje e serão bem familiares quando você tiver terminado de ler este livro).[4]

FARMACOLOGIA NOS SŬCULOS XX E XXI

No início do século XX, os primeiros ventos da química sintética começaram a revolucionar a indústria farmacêutica e, com ela, a ciência da farmacologia. Novos fármacos sintéticos, como os barbitúricos e os anestésicos locais, começaram a aparecer, e a era da quimioterapia antimicrobiana foi iniciada com a descoberta por Paul Ehrlich, em 1909, de compostos arsenicais para o tratamento de sífilis. Na mesma época, William Blair-Bell ficou mundialmente conhecido pelo seu trabalho pioneiro ao trabalhar em Liverpool no tratamento de câncer de mama com outro agente relativamente venenoso, misturas coloidais de chumbo. O pensamento era que sim, os fármacos eram tóxicos, mas levemente mais tóxicos para um micróbio ou célula cancerosa. Esta quimioterapia precoce lançou as bases para grande parte das terapias antimicrobianas e anticancerosas ainda hoje utilizadas. Avanços posteriores aconteceram quando as sulfonamidas – os primeiros fármacos antimicrobianos – foram descobertas por Gerhard Domagk, em 1935, e com o desenvolvimento da penicilina por Chain e Florey durante a Segunda Guerra Mundial, com base nos trabalhos iniciais de Fleming.

Esses poucos e bem conhecidos exemplos mostram como o crescimento da química sintética e o ressurgimento da química dos produtos naturais causaram expressiva revitalização da terapêutica na primeira metade do século XX. Cada nova classe de fármacos que apareceu trouxe aos

farmacologistas um novo desafio, e foi então que a farmacologia realmente estabeleceu sua identidade e seu *status* entre as ciências biomédicas.

Em paralelo com a intensa proliferação de moléculas terapêuticas – impulsionada principalmente pela química – que deu aos farmacologistas muito material para reflexão, a fisiologia também foi fazendo rápidos progressos, particularmente em relação aos mediadores químicos, que são discutidos em profundidade ao longo deste livro. Muitos hormônios, neurotransmissores e mediadores inflamatórios foram descobertos nesse período, e a percepção de que a comunicação química desempenha papel crucial em praticamente todos os mecanismos de regulação que o organismo contém estabeleceu, imediatamente, uma grande área de embasamento comum entre fisiologia e farmacologia, pois as interações das substâncias químicas com os sistemas vivos eram exatamente o que preocupava os farmacologistas desde o princípio. De fato, esses campos se desenvolveram lado a lado, de modo que independentemente de onde houver um mecanismo fisiológico ou patológico, a farmacologia poderia estar lá para explorá-lo com um fármaco. O conceito de "receptor" para mediadores químicos, proposto inicialmente por Langley, em 1905, foi rapidamente adotado por farmacologistas como Clark, Gaddum, Schild e outros, e é um tema constante na farmacologia atual (como você logo descobrirá ao avançar pelos próximos dois capítulos). O conceito de receptor e as tecnologias desenvolvidas a partir dele tiveram grande impacto na descoberta de novos fármacos e na terapêutica. A bioquímica também apareceu como uma ciência distinta no início do século XX, e a descoberta de enzimas e a descrição de vias bioquímicas forneceram subsídios adicionais para a compreensão dos efeitos dos fármacos. O quadro da farmacologia que surge dessa breve síntese histórica (Figura 1.1) é o de uma disciplina que se desenvolveu a partir de uma terapêutica pré-científica muito antiga, que se envolveu no comércio do século XVII em diante e que ganhou respeitabilidade ao assumir caráter científico, tão logo isso tenha se tornado possível, em meados do século XIX. A farmacologia cresceu rapidamente em parceria com a evolução da química orgânica e outras ciências biomédicas, e foi rápida em assimilar os avanços significativos em biologia molecular e celular no final do século XX. Sinais de seu passado aventureiro ainda acompanham a farmacologia, pois a indústria farmacêutica tornou-se um grande negócio e, atualmente, grande parte das pesquisas farmacológicas

acontece sob motivações comerciais, uma colocação mais fria e pragmática do que a academia.[5] Nenhuma outra “logia” biomédica está tão próxima de Mammon.

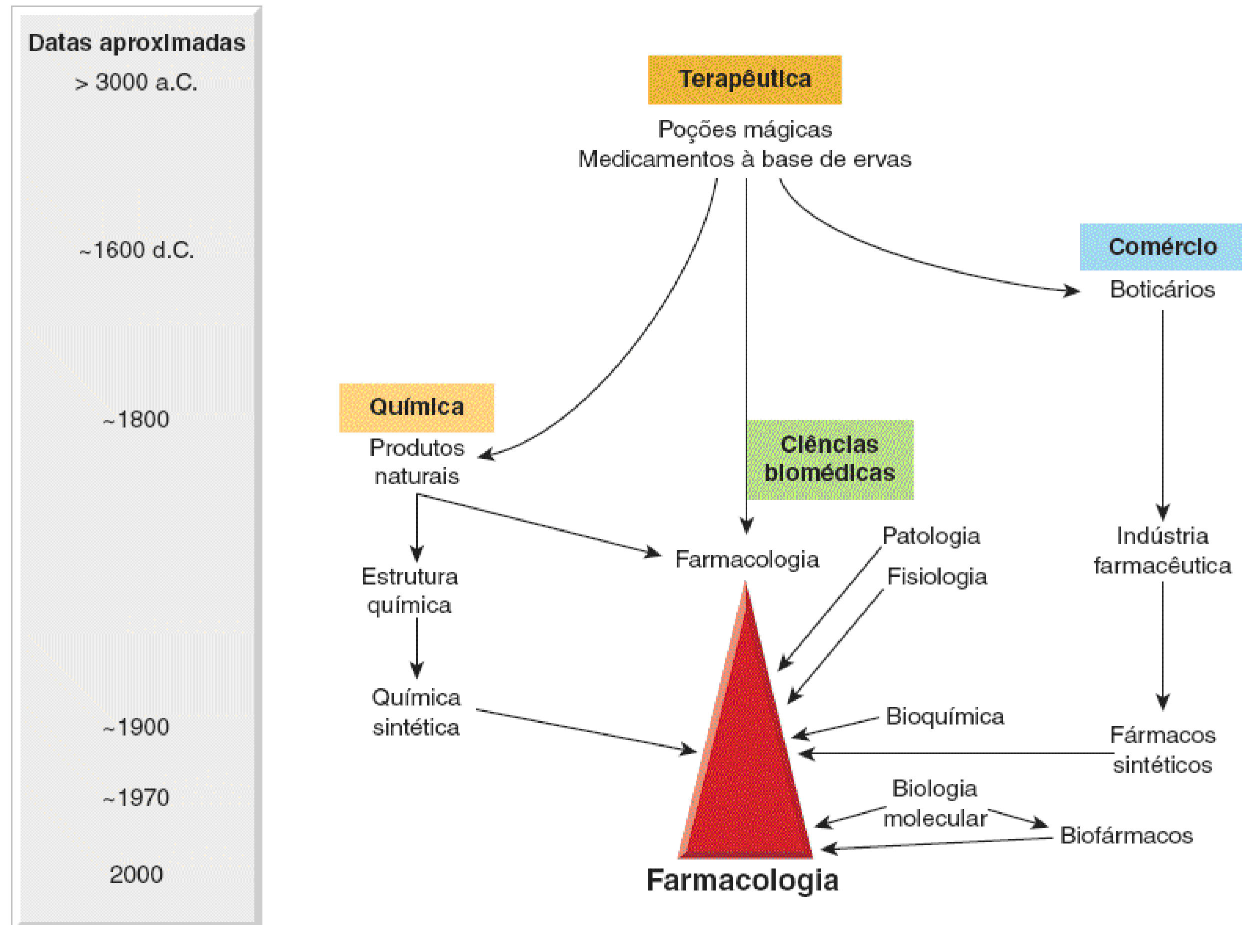


Figura 1.1 **Desenvolvimento da farmacologia.**

PRINCHPIOS TERAPKUTICOS ALTERNATIVOS

A medicina moderna conta muito com os fármacos como principal ferramenta de terapia. Naturalmente, outros procedimentos terapêuticos – cirurgia, dietas, exercícios, tratamentos psicológicos etc. – também são importantes, bem como o não intervencionismo intencional, mas nenhum é tão largamente aplicado quanto a terapia baseada em fármacos.

Antes da criação das abordagens baseadas na ciência, houve reiteradas tentativas para se construírem sistemas terapêuticos, muitos dos quais produziram resultados ainda piores do que os do puro empirismo. Um deles

foi a *alopatia*, adotada por James Gregory (1735-1821). Os remédios que defendia incluíam sangria, eméticos e purgativos, e eram usados até que os sintomas principais da doença fossem suprimidos. Muitos pacientes morriam com tais tratamentos, e foi em reação a isso que Hahnemann introduziu a prática da *homeopatia* no início do século XIX. Os princípios improváveis que norteiam a homeopatia são:

- O semelhante cura o semelhante
- A atividade pode ser potencializada por diluição.

Rapidamente, o sistema chegou às raias do absurdo: por exemplo, Hahnemann recomendava o uso de fármacos em diluições de $1{:}10^{60}$, o equivalente a uma molécula em uma esfera do tamanho da órbita de Netuno.

Muitos outros sistemas terapêuticos vieram e se foram, e vários princípios dogmáticos que faziam parte de sua doutrina tenderam mais a atrapalhar do que a impulsionar o progresso científico. Atualmente, os sistemas terapêuticos que têm uma base fora do domínio da ciência continuam sendo populares sob a denominação geral de medicina “alternativa” ou “complementar”. Em sua maioria, esses sistemas rejeitam o “modelo médico”, que atribui a doença a um desequilíbrio subjacente das funções normais, o qual pode ser definido em termos fisiológicos ou estruturais, detectado por meios objetivos e influenciado beneficamente por intervenções físicas ou químicas apropriadas. Em vez disso, focam principalmente no mal-estar subjetivo, que pode estar ou não associado a uma doença. Deixar de lado a objetividade em definir e mensurar a doença significa divergir dos princípios científicos de se avaliarem a eficácia terapêutica e o risco, com o resultado de que princípios e práticas venham a ganhar aceitação sem atender a qualquer dos critérios de validade que convenceriam um cientista criterioso, cuja satisfação é exigida por lei antes que um novo fármaco possa ser introduzido na terapêutica. Infelizmente, a busca por terapias “alternativas” pelo público em geral não está relacionada com a comprovação de eficácia.[6]

ADVENTO DA BIOTECNOLOGIA

Desde os anos 1980, a biotecnologia surgiu como importante fonte de novos agentes terapêuticos na forma de anticorpos, enzimas e várias proteínas reguladoras, incluindo hormônios, fatores de crescimento e citocinas (Clark & Pazdernik, 2015). Embora esses produtos (conhecidos como *biofármacos* ou *biológicos*) sejam, em geral, produzidos por engenharia genética, e não quimicamente sintetizados, os princípios farmacológicos são essencialmente os mesmos dos fármacos convencionais, embora os detalhes de absorção, distribuição e eliminação, especificidade, efeitos nocivos e eficácia clínica difiram acentuadamente entre biofármacos de alto e baixo peso molecular – assim como o seu custo. Olhando um pouco mais à frente, as terapias baseadas na célula e no gene (ver Capítulo 5), embora ainda sejam novas, estão começando a elevar a terapia a um novo patamar. Os princípios que governam a supressão gênica, o esboço, a distribuição e o controle de genes funcionais artificiais introduzidos nas células, ou de células fabricadas e introduzidas no organismo, são muito diferentes daqueles das terapias baseadas em fármacos e necessitarão de uma estrutura conceitual diferente, razão pela qual livros como este vão precisar descrevê-los cada vez mais se quiserem estar atualizados com o moderno tratamento médico.

FARMACOLOGIA ATUAL

Assim como outras disciplinas biomédicas, as fronteiras da farmacologia não estão claramente definidas nem são constantes. Seus expoentes – tal como convém aos pragmáticos – estão sempre prontos para invadir os territórios e as técnicas de outras disciplinas. Se ela já teve um núcleo conceitual e técnico que podia realmente chamar de seu, este já definhou quase ao ponto de extinção, e a especialidade agora é definida mais por seu objetivo – entender o que os fármacos fazem aos organismos vivos e, mais particularmente, como seus efeitos podem ser aplicados à terapêutica – do que por sua coerência científica.

A Figura 1.2 mostra a estrutura da farmacologia tal como se apresenta atualmente. No assunto principal, inserem-se vários compartimentos (neurofarmacologia, imunofarmacologia, farmacocinética etc.), que são subdivisões convenientes, se não estanques. Esses tópicos compõem o material principal deste livro. Em torno de seus limites, estão muitas disciplinas de interface não abordadas neste livro, que formam importantes

pontes de mão dupla entre a farmacologia e outros campos da biomedicina, o que tende a acontecer aqui com mais frequência do que em outras disciplinas. Outras subdivisões apareceram trazidas pelos novos avanços, tais como farmacogenômica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia.

Farmacogenômica. A farmacogenética, o estudo das influências genéticas sobre as respostas aos fármacos, inicialmente se concentrava nas reações familiares idiossincrásicas aos fármacos, em que os indivíduos afetados mostravam uma resposta anormal – em geral, adversa – a uma classe de medicamentos (Nebert & Weber, 1990). Renomeada como farmacogenômica, agora abrange variações na resposta ao fármaco baseadas na genética, em que a base genética é mais complexa. O objetivo é usar informações genéticas para orientar a escolha da terapia medicamentosa em uma base individual – a chamada medicina personalizada (ver Capítulo 12). O princípio que a fundamenta é que as diferenças entre indivíduos na resposta a agentes terapêuticos podem ser previstas a partir de sua constituição genética. Os exemplos que confirmam esse argumento estão aumentando de maneira decisiva (ver Capítulo 12). Até o momento, envolvem principalmente o polimorfismo genético dos receptores ou das enzimas que metabolizam os fármacos. Em consequência, associar as variações gênicas específicas àquelas na terapêutica ou nos efeitos indesejáveis de um fármaco em particular possibilitaria a individualização da escolha terapêutica com base no genótipo do paciente. Os melhoramentos contínuos nos custos e na exequibilidade da determinação de genótipos irão aumentar sua aplicabilidade e, potencialmente, haverá consequências abrangentes para a terapêutica (ver Capítulo 12).

Farmacoepidemiologia. É o estudo dos efeitos dos fármacos em nível populacional (Strom *et al.*, 2013). Ocupa-se da variabilidade dos efeitos dos fármacos entre indivíduos de uma população e entre populações. Trata-se de um tópico cada vez mais importante aos olhos das autoridades reguladoras que decidem se um novo fármaco pode ou não ser aprovado para uso terapêutico. A variabilidade entre indivíduos ou populações diminui a utilidade de um fármaco, mesmo que seu nível de efeito global seja satisfatório. Estudos farmacoepidemiológicos também levam em conta a adesão do paciente ao tratamento e outros fatores que se aplicam quando o medicamento é usado em condições reais.

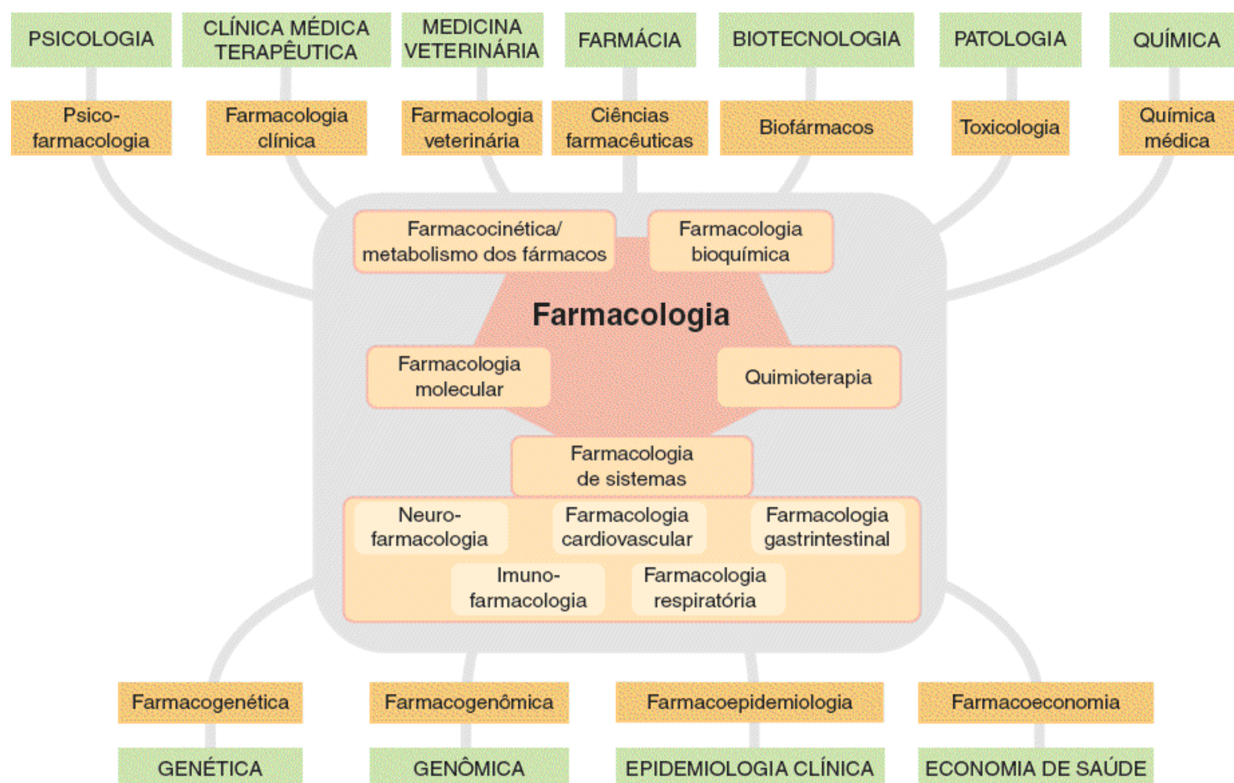


Figura 1.2 **Farmacologia atual, com suas várias subdivisões.** O *boxe cinza* contém as áreas gerais da farmacologia abordadas neste livro. As disciplinas de interface (*boxes marrons*) ligam a farmacologia a outras disciplinas biomédicas principais (*boxes verdes*).

Farmacoeconomia. Este ramo da economia da saúde visa quantificar, em termos econômicos, os custos e os benefícios dos fármacos terapeuticamente utilizados. Surgiu do interesse de muitos governos em fornecer cuidados de saúde financiados por receitas públicas, levantando a questão sobre quais procedimentos terapêuticos representam o melhor em termos financeiros. Isso, naturalmente, gerou acirrada controvérsia, porque essa questão, em última análise, significa atribuir valor monetário à saúde e à longevidade. Como ocorre com a farmacoepidemiologia, as autoridades regulamentadoras se tornaram cada vez mais necessitadas de análises econômicas, assim como de demonstração dos benefícios para o indivíduo, ao fazer decisões sobre o licenciamento de fármacos. Para mais informações sobre esse complexo assunto, ver Rascati (2013).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Clark, D.P., Pazderink, N.J., 2015. Biotechnology. Elsevier, New York. (*Princípios gerais da biotecnologia e suas possíveis aplicações*)

Nebert, D.W., Weber, W.W., 1990. Pharmacogenetics. In: Pratt, W.B., Taylor, P. (Eds.), Principles of Drug Action, third ed. Churchill Livingstone, New York. (*Registro detalhado dos fatores genéticos que afetam as respostas aos fármacos, com muitos exemplos obtidos da literatura que antecede o surgimento da genômica*)

Porter, R., 1997. The Greatest Benefit to Mankind. Harper-Collins, London. (*Excelente e agradável descrição da história da medicina, com um bom relato do desenvolvimento inicial da farmacologia e da indústria farmacêutica*)

Rascati, K.L., 2013. Essentials of Pharmacoeconomics, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Introdução a um assunto complexo e denso*)

Strom, B.L., Kimmel, S.E., Hennessy, S., 2013. Textbook of Pharmacoepidemiology, second ed. Wiley, Chichester. (*Livro escrito por vários autores que abrange todos os aspectos de uma disciplina nova e inclui os aspectos de farmacoeconomia*)

[1] Assim como a maioria das definições, esta também tem suas limitações. Por exemplo, há uma quantidade de complementos alimentares fundamentais, como ferro e diversas vitaminas, que são usados como medicamentos. Além disso, alguns produtos biológicos (p. ex., **epoetina**) apresentaram uma variação entre lotes de sua constituição química que influencia, de forma significativa, suas propriedades. Existe o estudo dos nutrientes com importância farmacêutica ou "nutracêuticos".

[2] Atualmente, este nome persiste em algumas universidades antigas, estando relacionado com disciplinas a que poderíamos chamar de farmacologia clínica.

[3] O eminente médico Oliver Wendell Holmes escreveu em 1860: "(…) acredito firmemente que se todas as substâncias medicinais usadas atualmente fossem depositadas no fundo do mar, seria o melhor para a humanidade e o pior para os peixes" (Porter, 1997).

[4] Algumas substâncias sintéticas conquistaram grande importância farmacológica muito antes do início da era da química sintética. O éter dietílico, inicialmente preparado como "óleo doce de vitríolo" no século XVI, e o óxido nitroso, preparado por Humphrey Davy em 1799, foram usados para animar festas antes de serem introduzidos como agentes anestésicos em meados do século XIX (ver Capítulo 42). O nitrito de amila (ver Capítulo 21) foi obtido em 1859 e pode reivindicar o posto de primeira substância terapêutica "racional"; seu efeito terapêutico na angina foi previsto com base em seus efeitos fisiológicos – uma verdadeira "droga de farmacologista" e um precursor malcheiroso dos nitrovasodilatadores, que são amplamente utilizados atualmente. O ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 27), o fármaco terapêutico mais amplamente empregado na história, foi sintetizado inicialmente em 1853, sem finalidade terapêutica em mente. Foi redescoberto em 1897, nos laboratórios da empresa alemã Bayer, que estava buscando um derivado menos tóxico do ácido salicílico. A Bayer comercializou o ácido acetilsalicílico em 1899 e fez fortuna.

[5] Alguns de nossos mais distintos pioneiros na área da farmacologia fizeram carreira na indústria: por exemplo, Henry Dale, que lançou os fundamentos

de nossos conhecimentos sobre transmissão química e sistema nervoso autônomo (ver Capítulo 13); George Hitchings e Gertrude Elion, que descreveram o princípio dos antimetabólitos e produziram os primeiros fármacos antineoplásicos eficazes (ver Capítulo 57); e James Black, que introduziu os primeiros antagonistas dos □-adrenérgicos e dos receptores H_2 da histamina (ver Capítulos 15 e 31). Não é por acaso que neste livro, no qual focalizamos os princípios científicos da farmacologia, a maioria de nossos exemplos seja de produtos da indústria, e não da natureza.

[6] A UK Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA) exige evidências detalhadas da eficácia terapêutica com base em ensaios clínicos controlados antes de um novo fármaco ser registrado, mas não existem dados de ensaios clínicos de produtos homeopáticos ou de medicamentos à base de plantas à venda antes do “Ato Médico” de 1968 (*Medicines Act*).

2 Como Agem os Fármacos | Princípios Gerais

CONSIDERA3XES GERAIS

A farmacologia surgiu como ciência quando a ênfase passou da descrição da ação dos fármacos para a explicação de como funcionam. Neste capítulo, expomos alguns princípios gerais subjacentes à interação dos fármacos com os sistemas vivos (o Capítulo 3 descreve com mais detalhes os aspectos moleculares). Há uma descrição da interação que ocorre entre os fármacos e as células, seguida de uma análise pormenorizada dos diferentes tipos de interação fármaco-receptor. O conceito de receptor foi descrito como "a grande ideia" da farmacologia (Rang, 2006) e será um tema recorrente ao longo deste livro.

INTRODU3ГO

Para começar, devemos manifestar nossa gratidão a Paul Ehrlich, por ter insistido na ideia de que a ação dos fármacos deve ser explicada em termos de interações químicas convencionais entre fármacos e tecidos, e por ter refutado a ideia de que a potência e a especificidade de ação notáveis apresentadas por alguns fármacos os colocavam, de certo modo, fora do alcance da química e da física, requerendo a intervenção de "forças vitais" mágicas. Embora muitos fármacos produzam efeitos em doses e concentrações extraordinariamente baixas, tais concentrações ainda envolvem um número muito grande de moléculas. Uma gota de uma solução

de um fármaco na concentração de apenas 10^{-10} mol/l ainda contém cerca de $3 \square 10^9$ moléculas desse fármaco, por isso não há mistério no fato de que essa substância venha a produzir uma resposta farmacológica evidente. Algumas toxinas bacterianas (p. ex., a toxina diftérica) agem com tamanha precisão, que uma única molécula captada por uma célula-alvo é suficiente para matar essa célula.

Um dos princípios básicos da farmacologia afirma que as moléculas dos fármacos precisam exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células para produzir uma resposta farmacológica. Em outras palavras, as moléculas de um fármaco precisam ficar tão próximas das moléculas dos constituintes celulares, que estas interagem quimicamente, de modo que a função desses últimos seja alterada. Como seria esperado, o número de moléculas próprias do organismo excede em muito o de moléculas do fármaco, e se estas fossem simplesmente distribuídas ao acaso, a probabilidade de ocorrer interação do fármaco com uma classe específica de moléculas celulares seria desprezível. Por essa razão, para que os efeitos farmacológicos ocorram, é preciso haver uma distribuição não uniforme das moléculas do fármaco dentro do organismo ou do tecido, ou seja, as moléculas de um fármaco precisam "ligar-se" a constituintes específicos de células ou tecidos para produzir um efeito. Ehrlich resumiu esse pensamento da seguinte maneira: "*Corpora non agunt nisi fixata*" (no contexto, "um fármaco não agirá, a menos que esteja ligado").[1]

Esses pontos de ligação tão importantes são frequentemente referidos como "alvos farmacológicos" (alusão óbvia à famosa expressão "balas mágicas" cunhada por Ehrlich e que descreve o potencial dos fármacos antimicrobianos). Os mecanismos pelos quais a associação entre uma molécula de um fármaco e seu alvo leva a uma resposta fisiológica constituem o principal foco da pesquisa farmacológica. A maioria dos alvos farmacológicos é representada por moléculas proteicas. Durante muito tempo, acreditou-se que os efeitos dos anestésicos gerais (ver Capítulo 42) eram produzidos por meio da interação desses fármacos com os lipídios das membranas; contudo, atualmente, parece que tais fármacos interagem principalmente com as proteínas das membranas (Franks, 2008).

Todas as regras, no entanto, necessitam de exceções. Assim, muitos fármacos antimicrobianos e antitumorais (ver Capítulos 52 e 57), bem como

agentes mutagênicos e carcinogênicos (ver Capítulo 58), interagem diretamente com o DNA, em vez de interagirem com as proteínas; os bisfosfonatos, por sua vez, utilizados no tratamento da osteoporose (ver Capítulo 37), ligam-se aos sais de cálcio da matriz óssea, tornando-a tóxica para os osteoclastos, como veneno de rato. Existem ainda exceções entre a nova geração de *biofármacos*, que incluem ácidos nucleicos, proteínas e anticorpos (ver Capítulo 5).

ALVOS PROTEICOS PARA LIGAЗГO DE FБRMACOS

Há quatro tipos principais de proteínas reguladoras que, em geral, atuam como alvos farmacológicos primários:

- Receptores
- Enzimas
- Moléculas carregadoras (transportadoras)
- Canais iônicos.

Há também muitos fármacos que, além de se ligarem a seus alvos primários, são conhecidos por se ligarem a proteínas do plasma e a outras proteínas do tecido (ver Capítulo 9) e a uma variedade de proteínas celulares, sem produzir efeitos fisiológicos evidentes. Entretanto, a generalização de que a maioria dos fármacos age sobre um ou outro dos quatro tipos de proteína previamente listados serve como um bom ponto de partida.

Nos Capítulos 3 e 4 há uma discussão sobre os mecanismos pelos quais tal ligação leva a respostas celulares.

RECEPTORES FARMACOLYGICOS

O que queremos dizer com receptores?

▼ Conforme enfatizado no Capítulo 1, o conceito de receptores é central para a farmacologia, e esse termo é empregado com mais frequência para descrever as moléculas-alvo por meio das quais os mediadores fisiológicos solúveis – hormônios,

neurotransmissores, mediadores inflamatórios etc. – produzem seus efeitos. Exemplos como receptores para acetilcolina, receptores para citocinas, receptores para esteroides e receptores para o hormônio do crescimento são abundantes neste livro, e o termo *receptor* geralmente indica uma molécula de reconhecimento para um mediador químico através do qual uma resposta é traduzida.

Às vezes, o termo "receptor" é utilizado para indicar *qualquer* molécula-alvo com que uma molécula de um fármaco (*i. e.*, de um composto estranho, e não de um mediador endógeno) tem de se combinar para desencadear seu efeito específico. Por exemplo, às vezes, o canal de sódio sensível à voltagem é mencionado como o "receptor" para os **anestésicos locais** (ver Capítulo 44), e a enzima di-hidrofolato redutase, como o "receptor" para o **metotrexato** (ver Capítulo 51). Nesse contexto, é preferível usar a expressão *alvo farmacológico*, do qual os receptores são um tipo.

No contexto mais geral da biologia celular, o termo receptor é empregado para descrever várias moléculas encontradas na superfície das células (como os *receptores das células T*, as *integrinas*, os *receptores Toll* etc.; ver Capítulo 7) e envolvidas nas interações célula-célula que são importantes na imunologia, no crescimento celular, na migração e na diferenciação, algumas das quais se destacam como alvos farmacológicos. Esses receptores diferem dos receptores farmacológicos convencionais, uma vez que respondem a proteínas fixadas na superfície das células ou em estruturas extracelulares, e não aos mediadores solúveis.

Várias proteínas carregadoras são frequentemente referidas como receptores. Esse é o caso, por exemplo, do *receptor para lipoproteína de baixa densidade*, que desempenha um papel-

chave no metabolismo dos lipídios (ver Capítulo 24) e do *receptor para a transferrina*, envolvido na absorção do ferro (ver Capítulo 26). Essas entidades têm pouco em comum com os receptores farmacológicos. Embora bastante diferentes dos receptores farmacológicos, essas proteínas desempenham importante papel na ação de fármacos como as *estatinas* (ver Capítulo 24).

Alvos para a ação dos fármacos 

- Um fármaco é uma substância química que, quando aplicada a um sistema fisiológico, afeta seu funcionamento de modo específico
- Com algumas exceções, os fármacos agem sobre as proteínas-alvo, a saber:
  - Receptores
  - Enzimas
  - Carregadores
  - Canais iônicos
- O termo *receptor* é empregado de diferentes modos. Em farmacologia, descreve as moléculas proteicas cuja função é reconhecer os sinais químicos endógenos e responder a eles. Outras macromoléculas com que os fármacos interagem para produzir seus efeitos são conhecidas como *alvos farmacológicos*
- A especificidade é recíproca: classes individuais de fármacos ligam-se apenas a certos alvos, e alvos individuais só reconhecem determinadas classes de fármacos
- Nenhum fármaco é completamente específico em sua ação. Em muitos casos, ao aumentar a dose de um fármaco, a substância pode afetar outros alvos além de seu alvo principal, e esse fato pode levar ao aparecimento de efeitos colaterais.

Receptores em sistemas fisiológicos

Os receptores constituem um componente-chave do sistema de comunicação química que todos os organismos multicelulares utilizam para coordenar as atividades de suas células e órgãos. Sem eles, seríamos incapazes de funcionar.

Algumas propriedades fundamentais dos receptores são ilustradas pela ação da **epinefrina** sobre o coração. A liga-se inicialmente a uma proteína receptora (o β_1-*adrenérgico*, ver Capítulo 15), que atua como um local de reconhecimento para a epinefrina e outras catecolaminas. Quando a epinefrina se liga ao receptor, inicia-se uma série de reações (ver Capítulo 3) que provocam aumento da força e da frequência dos batimentos cardíacos. Na ausência da epinefrina, o receptor no geral permanece funcionalmente silencioso. Esse fato ocorre com a maioria dos receptores para mediadores endógenos (hormônios, neurotransmissores, citocinas etc.), embora, atualmente, existam exemplos (ver Capítulo 3) de receptores que são "constitutivamente ativos" – ou seja, que exercem influência controladora mesmo quando não há nenhum mediador químico presente (p. 14).

Existe uma diferença importante entre *agonistas*, que "ativam" os receptores, e *antagonistas*, que se combinam com o mesmo ponto sem causar ativação e bloqueiam o efeito dos agonistas sobre aquele receptor. A distinção entre agonistas e antagonistas existe somente para receptores farmacológicos; não seria apropriado empregarmos o termo "agonista" para as outras classes de alvos farmacológicos anteriormente descritas.

As características e a nomenclatura aceita dos receptores farmacológicos estão descritas em Neubig *et al.* (2003). As origens do conceito de receptor e sua significância farmacológica são discutidas em Rang (2006).

ESPECIFICIDADE DOS FБRMACOS

Para que um fármaco seja útil como instrumento terapêutico ou científico, precisa agir de modo seletivo sobre células e tecidos específicos. Em outras palavras, precisa exibir alto grau de especificidade pelo ponto de ligação. De modo inverso, as proteínas que funcionam como alvos de fármacos costumam mostrar alto grau de especificidade pelo ligante; elas se ligam apenas às moléculas de um tipo específico.

Esses princípios relativos ao ponto de ligação e à especificidade do ligante podem ser claramente reconhecidos nas ações de um mediador como,

por exemplo, a **angiotensina** (ver Capítulo 23). Esse peptídio atua vigorosamente sobre o músculo liso vascular e o túbulo renal, mas tem muito pouco efeito sobre outros tipos de músculo liso ou sobre o epitélio intestinal. Outros mediadores afetam um espectro completamente diferente de células e tecidos, sendo que, em cada caso, o padrão reflete o tipo de expressão específico dos receptores proteicos para os diversos mediadores. Uma pequena alteração química, como, por exemplo, a conversão da forma L de um dos aminoácidos da angiotensina para a forma D, ou a remoção de um aminoácido da cadeia, é capaz de inativar a molécula inteira, porque o receptor não consegue ligar-se à forma alterada. A especificidade complementar dos ligantes e pontos de ligação, que dá origem à propriedade das proteínas de reconhecerem de modo preciso as moléculas, é fundamental para explicar muitos dos fenômenos da farmacologia. Não é exagero dizer que a capacidade das proteínas de interagir de maneira altamente seletiva com outras moléculas – inclusive com outras proteínas – é a base das máquinas vivas. Sua relevância para o entendimento da ação dos fármacos será tema recorrente neste livro.

Por fim, é preciso enfatizar que nenhum fármaco age com especificidade total. Assim, os antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 48) atuam bloqueando os transportadores de monoaminas, mas são famosos por produzirem efeitos colaterais (p. ex., boca seca) relacionados com sua capacidade de bloquear diversos receptores. Em geral, quanto menor a potência de um fármaco e maior a dose necessária, maior a probabilidade de que outros pontos de ação, diferentes do local primário, ganhem importância. Em termos clínicos, esse fato está frequentemente associado ao aparecimento de efeitos colaterais indesejados por ações “fora do alvo”,[2] dos quais nenhum fármaco está livre.

Desde os anos 1970, a pesquisa farmacológica tem tido sucesso na identificação dos alvos proteicos de diferentes tipos de fármacos. Atualmente, sabe-se que fármacos como os analgésicos opioides (ver Capítulo 43), os canabinoides (ver Capítulo 20) e os tranquilizantes benzodiazepínicos (ver Capítulo 45), cujos efeitos foram descritos em minúcias durante muitos anos, têm alvos receptores bem-definidos, muitos dos quais foram completamente caracterizados por técnicas de clonagem de genes e cristalografia de proteínas (ver Capítulo 3).

CLASSIFICA3ΓO DE RECEPTORES

▼ Quando a ação de um fármaco pode ser associada a um receptor específico, tem-se um meio valioso para as etapas de classificação e aperfeiçoamento do processo de planejamento de fármacos. Por exemplo, a análise farmacológica das ações da histamina (ver Capítulo 18) mostrou que alguns dos efeitos dessa substância (os efeitos H_1, como a contração da musculatura lisa) eram fortemente antagonizados pelos antagonistas competitivos da histamina então conhecidos. Em 1970, Black *et al*. sugeriram que as outras ações apresentadas pela histamina, que incluíam efeito estimulante sobre a secreção gástrica, poderiam representar a existência de uma segunda classe de receptores para a histamina (H_2). Ao testar uma série de análogos da histamina, constataram que algumas dessas substâncias agiam de modo seletivo ao produzirem efeitos H_2, acompanhados de pouca atividade H_1. Ao analisar quais partes da molécula da histamina conferiam esse tipo de especificidade, esses pesquisadores foram capazes de desenvolver antagonistas seletivos, que se provaram eficientes no bloqueio da secreção ácida do estômago, um evento de grande importância terapêutica (ver Capítulo 31).[3] Posteriormente, foram descobertos dois outros tipos de receptores para a histamina (H_3 e H_4).

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma perspectiva valiosa e amplamente utilizada. Posteriormente, tratamentos experimentais mais recentes produziram novos critérios para a classificação dos receptores. A medição direta da ligação do ligante ao receptor (ver adiante) permitiu a determinação de muitos subtipos novos de receptores, que não poderiam ser facilmente distinguidos por meio do estudo de efeitos

farmacológicos. O sequenciamento molecular da estrutura dos aminoácidos (ver Capítulo 3) forneceu uma base completamente nova para a classificação em um nível muito mais rico de detalhes do que aquele que pode ser obtido por meio da análise farmacológica. Por fim, a análise das vias bioquímicas associadas à ativação dos receptores (ver Capítulo 3) fornece ainda outra base para classificação.

Como resultado dessa explosão de dados, ocorreu que, em pouco tempo, a classificação dos receptores tornou-se muito mais detalhada, e houve uma proliferação de subtipos de receptores para todos os tipos principais de ligantes. O mais preocupante, no entanto, foi o surgimento de classificações moleculares e bioquímicas alternativas incompatíveis com as classes de receptores farmacologicamente definidas já aceitas. A International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) reuniu vários grupos de especialistas com o objetivo de elaborar classificações concordantes para os principais tipos de receptores, as quais levassem em consideração as informações farmacológicas, moleculares e bioquímicas disponíveis. Esses especialistas têm uma tarefa árdua; suas conclusões não serão perfeitas nem definitivas, mas se mostrarão essenciais para garantir uma terminologia coerente. Para o estudante, isso pode parecer um exercício de taxonomia repleto de mistérios, que produz muitos detalhes, mas pouco esclarecimento. Há o risco de que as tediosas listas com nomes, ações e efeitos colaterais de fármacos que costumavam sobrecarregar o tema sejam substituídas por exaustivas tabelas de receptores, ligantes e vias de transdução. Neste livro, tentamos evitar o excesso de detalhes e incluir apenas as informações sobre a classificação dos receptores que se mostrem interessantes ou até mesmo úteis para explicar as ações de fármacos importantes. Um banco de dados abrangente e bastante

útil das classes de receptores conhecidas está disponível (ver www.guidetopharmacology.org/), assim como um resumo regularmente atualizado (Alexander *et al*., 2013).

INTERA3XES FБRMACO-RECEPTOR

A ocupação de um receptor por uma molécula de um fármaco pode ou não resultar na *ativação* desse receptor. Ao falar em ativação, isso significa que o receptor é afetado pela molécula ligada a ele, de tal modo que altera a função da célula e desencadeia uma resposta tecidual. Os mecanismos moleculares associados à ativação do receptor são discutidos no Capítulo 3. A ligação e a ativação representam duas etapas distintas da geração de uma resposta mediada por receptor que é iniciada por um agonista (Figura 2.1). O fármaco que se liga a um receptor sem causar sua ativação e, em consequência, impede que um agonista se ligue a esse mesmo receptor é denominado *antagonista do receptor*. A tendência de um fármaco se ligar aos receptores é governada por sua *afinidade*, ao passo que a tendência de um fármaco de, uma vez ligado, ativar o receptor é indicada por sua *eficácia*. Mais adiante, esses termos são definidos de modo mais preciso (pp. 9 e 11). Os fármacos com alta potência costumam apresentar alta afinidade pelos receptores e, consequentemente, ocupam uma porcentagem significativa de receptores, mesmo em baixas concentrações. Os agonistas também têm significativa eficácia, enquanto os antagonistas apresentam, no caso mais simples, eficácia zero. Os fármacos que apresentam níveis de eficácia intermediários, ou seja, que desencadeiam resposta tecidual submáxima mesmo quando 100% dos receptores estão ocupados, são conhecidos como *agonistas parciais*, distinguindo-se dos *agonistas plenos*, cuja eficácia é suficiente para desencadear uma resposta tecidual máxima. Esses conceitos, embora sejam claramente uma descrição bastante simplificada dos eventos que ocorrem no nível molecular (ver Capítulo 3), fornecem uma base útil para a caracterização dos efeitos farmacológicos.

A seguir, serão discutidos com mais detalhes alguns aspectos como a ligação dos fármacos, as curvas de concentração de agonista *versus* efeito, o antagonismo competitivo, os agonistas parciais e a natureza da eficácia. A compreensão desses conceitos em nível qualitativo é suficiente para muitos

propósitos, porém, para uma análise mais detalhada, é necessário haver uma formulação quantitativa (pp. 19-20).

Ligaзro de f6rmacos a receptores

▼ Em muitas ocasiões, a ligação dos fármacos aos receptores pode ser medida diretamente com a utilização de moléculas de fármacos (agonistas ou antagonistas) marcadas com um ou mais átomos radioativos (^{3}H, ^{14}C ou ^{125}I). O procedimento usual consiste em incubar amostras de um tecido (ou de fragmentos de membranas) com concentrações variadas de um fármaco radioativo até que o equilíbrio seja alcançado (*i. e.*, quando as taxas de associação [ligação] e desassociação [desligamento] do fármaco radioativo são iguais). A radioatividade do ligante é medida após a remoção do sobrenadante.

Nesses experimentos, a substância radiomarcada exibe tanto a ligação específica (*i. e.*, a ligação aos receptores, que é saturável porque existe um número finito de receptores no tecido), quanto certa quantidade de "ligação não específica" (*i. e.*, o fármaco captado por outras estruturas que não receptores, que, nas concentrações adotadas nesses estudos, é geralmente não saturável), que obscurece o componente específico e necessita ser limitada a um mínimo (Figura 2.2A-B). A quantidade de ligação não específica é estimada pela medição da radioatividade captada na presença de uma concentração saturante de um ligante (não radioativo) que inibe completamente a ligação do fármaco marcado aos receptores, sem afetar o componente não específico. A seguir, o valor obtido é subtraído da quantidade total de ligação, a fim de se obter uma estimativa da quantidade de ligação específica (Figura 2.2C). A *curva de ligação* (Figura 2.2C-D) define a relação existente entre concentração e quantidade de fármaco

ligado (B, *bound*) e, na maioria dos casos, ajusta-se bem à relação teoricamente prevista (ver Figura 2.14), possibilitando a determinação da afinidade do fármaco pelos receptores, assim como da *capacidade de ligação* ($B_{máx}$), que representa a densidade de receptores no tecido. Quando combinadas com estudos funcionais, as medições de ligação mostraram-se bastante valiosas. Foi possível confirmar, por exemplo, que a *hipótese dos receptores de reserva* (p. 10) relativa aos receptores muscarínicos do músculo liso está correta; constatou-se que, de modo geral, os agonistas ligam-se com uma afinidade um tanto baixa e que ocorre um efeito biológico máximo quando a ocupação dos receptores é baixa. Também foi possível mostrar que, nos músculos esqueléticos e em outros tecidos, a desnervação leva ao aumento do número de receptores da célula-alvo, um achado que explica, pelo menos em parte, o fenômeno da *supersensibilidade de desnervação*. De modo mais geral, parece que o número de receptores tende a aumentar, geralmente no decorrer de alguns dias, quando o hormônio ou transmissor relevante está ausente ou em pequena quantidade, e diminuir em número se os receptores forem ativados por um período prolongado, processo de adaptação à administração contínua de fármacos ou hormônios (p. 18).

Técnicas de imagem não invasivas, como a *tomografia de emissão de pósitrons* (PET; do inglês, *positron emission tomography*), que recorrem à utilização de medicamentos ligados a um isótopo de meia-vida curta (como ^{11}C ou ^{18}Fl), também podem ser utilizadas para investigar a distribuição de receptores em estruturas como o cérebro humano *in vivo*. Essa técnica foi empregada, por exemplo, para medir o grau de bloqueio de receptores dopaminérgicos por fármacos

antipsicóticos no cérebro de pacientes esquizofrênicos (ver Capítulo 47).

Com frequência, as curvas de ligação dos agonistas revelam aparente heterogeneidade entre os receptores. Por exemplo, a ligação de agonistas aos receptores muscarínicos (ver Capítulo 14) e também aos receptores β-adrenérgicos (ver Capítulo 15) sugere a existência de pelo menos duas populações de pontos de ligação com afinidades diferentes. Isso se dá provavelmente porque os receptores podem estar soltos ou acoplados, dentro da membrana, a outra macromolécula, a proteína G (ver Capítulo 3), que constitui parte do sistema de transdução por meio do qual o receptor exerce seu efeito regulador. A ligação dos antagonistas não apresenta tamanha complexidade provavelmente porque os antagonistas, por sua natureza, não conduzem a um evento secundário, o acoplamento à proteína G. Como a ligação do agonista acarreta ativação, a afinidade dos agonistas provou ser um conceito surpreendentemente enganoso, sobre o qual os aficionados gostam de discutir.

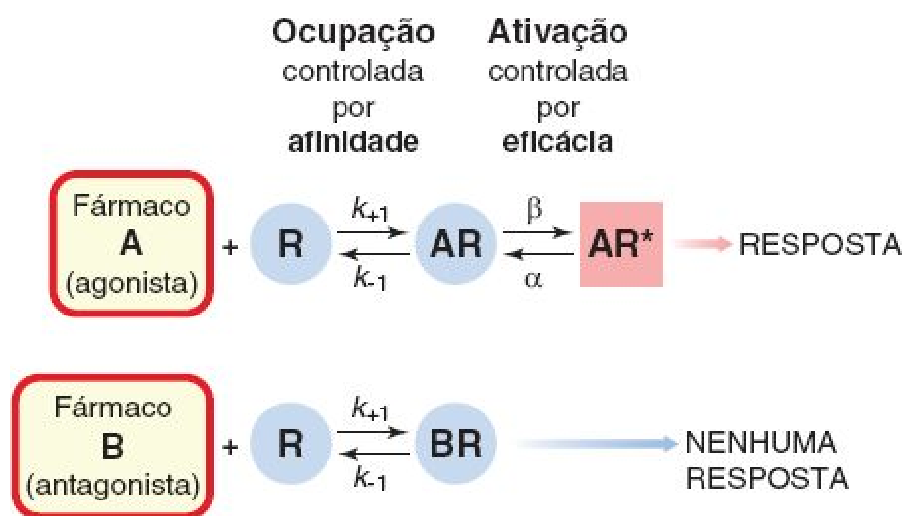


Figura 2.1 **Distinção entre ligação dos fármacos e ativação do receptor.** O ligante *A* é um agonista, pois, quando se liga, o receptor (*R*) tende a se tornar ativado, enquanto o ligante *B* é um antagonista, pois sua ligação não

conduz a ativação. É importante levar em conta que, para a maioria dos fármacos, a ligação e a ativação são processos reversíveis e dinâmicos. As constantes de velocidade K_{+1}, K_{-1}, α e β para as etapas da ligação, separação e ativação variam entre fármacos. Para um antagonista que não ative o receptor, β = 0.

Relaзro entre concentraзro e efeito de f6rmacos

Embora a ligação possa ser medida de modo direto, geralmente estamos interessados em uma resposta biológica, como, por exemplo, a elevação da pressão arterial, a contração ou o relaxamento de uma tira de músculo liso em um banho de órgão, a ativação de uma enzima ou uma resposta comportamental, e esses fenômenos são frequentemente representados na forma de uma *curva concentração-efeito* (*in vitro*) ou *curva dose-resposta* (*in vivo*), conforme mostrado na Figura 2.3. Tais curvas nos permitem estimar a *resposta máxima* que o fármaco é capaz de produzir ($E_{máx}$) e a concentração ou dose necessária para produzir 50% da resposta máxima (EC_{50} ou ED_{50}). É frequentemente utilizada uma escala logarítmica para a concentração ou dose, a qual transforma a curva hipérbole retangular em uma curva sigmoide em que a porção do meio é essencialmente linear (a importância da inclinação da porção linear ficará evidente mais adiante neste capítulo, quando considerarmos o antagonismo e os agonistas parciais). Os parâmetros $E_{máx}$, EC_{50} e a inclinação são úteis para comparar fármacos diferentes que produzem efeitos qualitativamente similares (ver Figura 2.7 e Capítulo 8). Embora pareçam semelhantes às curvas de ligação da Figura 2.2D, as curvas concentração-efeito não podem ser utilizadas para medir a afinidade dos fármacos agonistas a seus receptores, pois a resposta produzida não é, em geral, diretamente proporcional à ocupação dos receptores. Em geral, isso acontece porque a resposta máxima de um tecido pode ser produzida por agonistas quando estes ocupam menos de 100% dos receptores. Nessas circunstâncias, diz-se que o tecido dispõe de receptores de reserva (ver adiante).

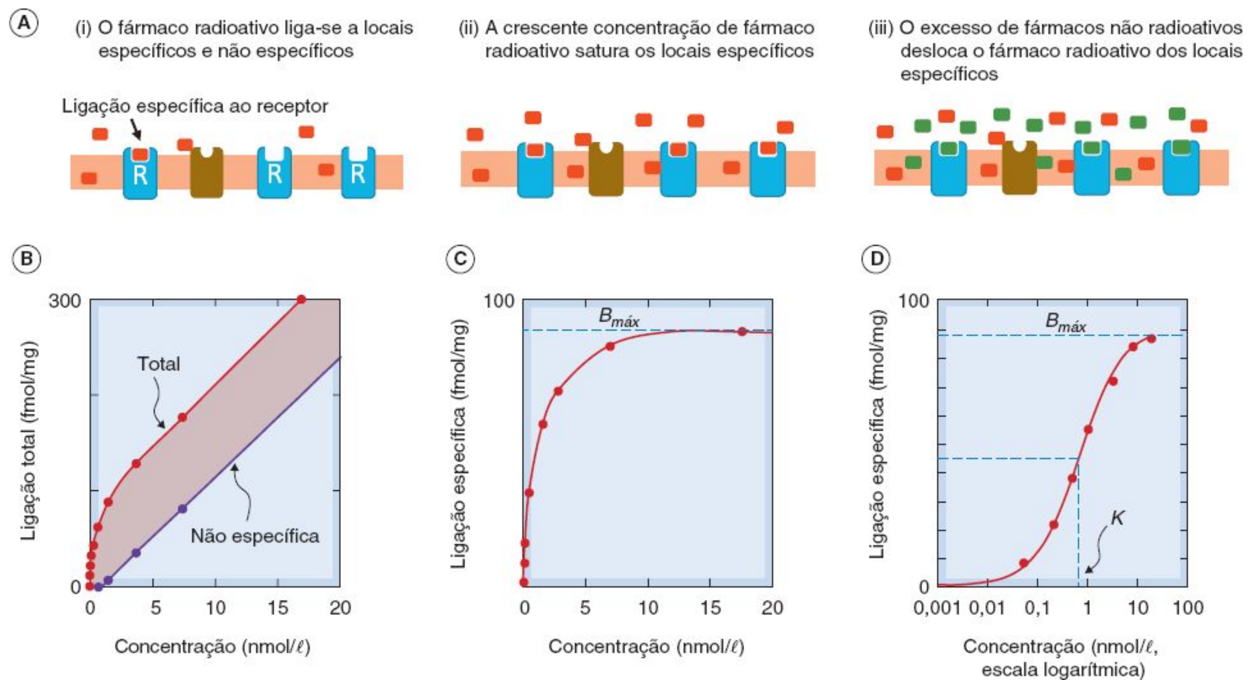


Figura 2.2 **Medida da ligação a receptores. A.** (i) Esquema que mostra um radioligante (*em vermelho*) ligado ao seu receptor (*R*) na membrana, bem como a locais não específicos sobre outras proteínas e lipídios. Em (ii), quando a concentração do radioligante está aumentada, todos os locais específicos tornam-se saturados, mas a ligação não específica continua a aumentar. Em (iii), a adição de uma alta concentração de um fármaco não radioativo (*em verde*) que também se liga a R desloca o fármaco radioativo dos seus receptores, mas não dos locais não específicos. (**B** a **D**) Ilustram os resultados experimentais atuais para a ligação de radioligantes a β-adrenérgicos em membranas celulares cardíacas. O ligante é o [^{3}H]-cianopindolol, um derivado do pindolol (ver Capítulo 15). **B.** Medidas de ligação total e inespecífica no equilíbrio. A ligação inespecífica é medida na presença de concentração saturante de um agonista não marcado de receptores β-adrenérgicos, que impede a conexão do ligante radioativo aos receptores β-adrenérgicos. A diferença entre as duas linhas representa a ligação específica. **C.** Gráfico da ligação específica *versus* concentração. A curva corresponde a uma hipérbole retangular (Equação 2.5). **D.** Gráfico da ligação específica (como em **C**) *versus* concentração em escala logarítmica. A curva sigmoide é uma *curva logística* que representa a hipérbole retangular do gráfico (**C**) em escala logarítmica, do qual podem ser determinados os parâmetros de ligação *K* (a constante de dissociação de equilíbrio) e $B_{máx}$ (a capacidade de ligação).

Ao interpretar curvas concentração-efeito, é preciso lembrar que a concentração do fármaco junto aos receptores pode diferir da concentração conhecida do fármaco na solução que banha a preparação. Os agonistas podem estar sujeitos a uma rápida degradação enzimática ou à captação por células, à medida que se difundem da superfície em direção ao local de ação, podendo alcançar um estado de equilíbrio em que a concentração do agonista nos receptores é muito menor que a concentração no banho. No caso da acetilcolina, por exemplo, que é hidrolisada pela colinesterase presente na maioria dos tecidos (ver Capítulo 14), a concentração que atinge os receptores pode ser inferior a 1% daquela presente no banho, e já se constatou diferença ainda maior com a norepinefrina, que é avidamente captada pelas terminações nervosas simpáticas de muitos tecidos (ver Capítulo 15). O problema é reduzido, mas não completamente erradicado, com o uso de receptores recombinantes expressos em células em culturas. Portanto, mesmo que a curva de concentração-efeito, tal como se vê na Figura 2.3, pareça uma cópia exata da curva de ligação (Figura 2.2D), não pode ser utilizada diretamente para determinar a afinidade de um agonista por seus receptores.

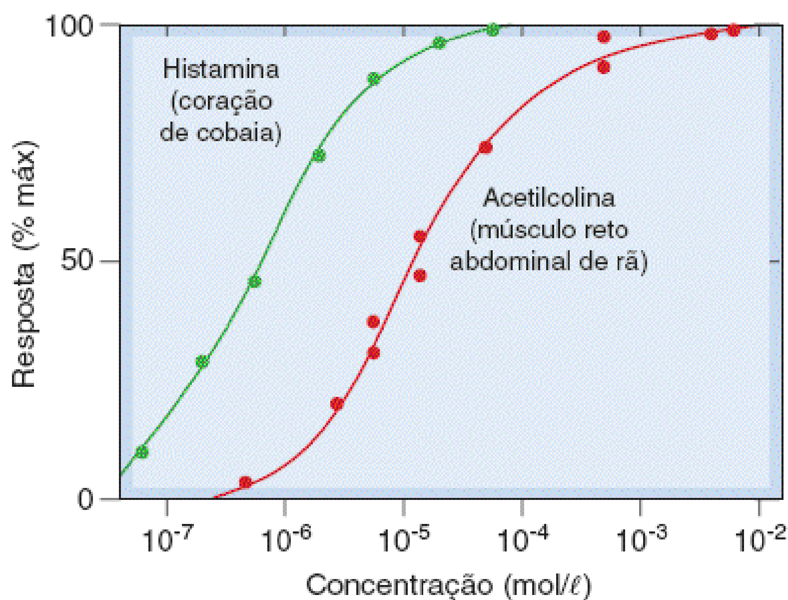


Figura 2.3 **Curvas concentração-efeito experimentalmente observadas.** Embora as linhas, traçadas de acordo com a equação de ligação (*binding*) 2.5, coincidam bem com os pontos, tais curvas não fornecem estimativas corretas

da afinidade dos fármacos pelos receptores. Isso se dá porque a relação entre ocupação dos receptores e resposta geralmente é do tipo não linear.

Receptores de reserva

▼ Stephenson (1956), ao estudar as ações de análogos da acetilcolina em tecidos isolados, descobriu que muitos agonistas plenos eram capazes de desencadear respostas máximas em taxas de ocupação muito baixas, frequentemente inferiores a 1%. Isso significa que o mecanismo que liga a resposta à ocupação do receptor tem uma capacidade de reserva substancial. É possível afirmar que esses sistemas contenham *receptores de reserva*. A existência de tais receptores não implica subdivisão funcional do *pool* de receptores, mas apenas que o *pool* é maior que o número necessário para evocar uma resposta completa. Esse excesso de receptores em relação ao realmente necessário pode parecer um desperdício de mecanismos biológicos. No entanto, é de fato altamente eficiente, uma vez que um dado número de complexos do tipo agonista-receptor, a que corresponde determinado nível de resposta biológica, pode ser alcançado com uma concentração inferior de hormônios ou de neurotransmissores do que se houvesse disponibilidade de menos receptores. Assim, é possível uma economia na secreção de hormônios ou transmissores, à custa da disponibilização de mais receptores.

ANTAGONISMO COMPETITIVO

Embora um fármaco possa inibir a resposta de outro por diversos mecanismos (p. 16), a competição em nível do receptor é particularmente importante, tanto no laboratório quanto na clínica, em virtude das grandes potência e especificidade que podem ser alcançadas.

Na presença de um antagonista competitivo, a ocupação do agonista (proporção de receptores aos quais o agonista está ligado) em dada

concentração deste é reduzida, pois o receptor só é capaz de receber uma molécula de cada vez. No entanto, como os dois competem entre si, o aumento da concentração do agonista é capaz de restabelecer sua ocupação (e, portanto, a resposta do tecido). Nesse caso, diz-se que o antagonismo é *reversível* (*superável*), em contraste com outros tipos de antagonismo (ver adiante), em que o aumento da concentração do agonista não é capaz de superar o efeito bloqueador. Uma análise teórica simples (p. 20) prevê que, na presença de uma concentração fixa do antagonista, a curva log da concentração-efeito para o agonista desloca-se para a direita, sem nenhuma mudança na inclinação ou no efeito máximo – que é a principal característica do antagonismo competitivo (Figura 2.4A). O deslocamento é expresso em termos de uma *razão de dose*, *r* (que é a razão pela qual a concentração do agonista deve ser aumentada para restaurar dado grau de resposta). A teoria prevê que a razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista (p. 20). Essas previsões são frequentemente corroboradas na prática (Figura 2.5A), fornecendo um método relativamente simples para a determinação da constante de dissociação de equilíbrio do antagonista (K_B; Figura 2.5B). Exemplos de antagonismo competitivo são muito comuns em farmacologia. A superabilidade do bloqueio do antagonista pode ser importante na prática, pois permite que o efeito funcional do agonista seja restabelecido com o aumento em sua concentração. Em outros tipos de antagonismo (como detalhado a seguir), o bloqueio é geralmente insuperável.

As características marcantes do antagonismo competitivo são:

- Deslocamento da curva log da concentração-efeito do agonista para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo (o antagonismo pode ser ultrapassado se a concentração do agonista for aumentada)
- Relação linear entre razão de dose do agonista e concentração do antagonista
- Evidências de competição provenientes de estudos de ligação (*binding*).

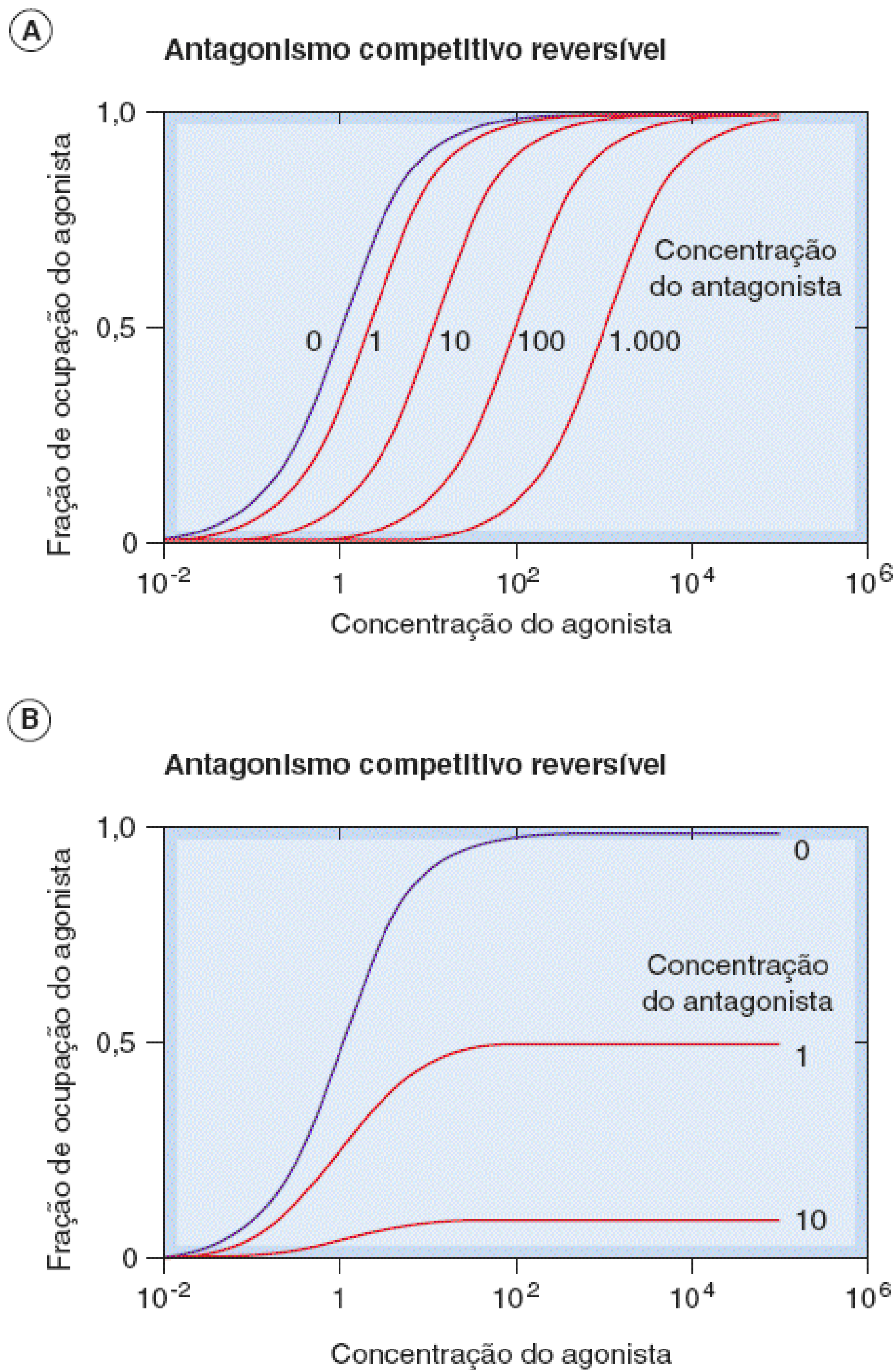


Figura 2.4 **Curvas hipotéticas de concentração-ocupação na presença de antagonistas competitivos reversível (A) e irreversível (B).** As concentrações estão normalizadas em relação às constantes de dissociação de equilíbrio, *K* (*i. e.*, 1,0 corresponde a uma concentração igual a *K* e resulta em 50%). Observe que em (**A**) o aumento da concentração do agonista supera o efeito do antagonista reversível (*i. e.*, o bloqueio é superável), de modo que a

resposta máxima não se altera, enquanto em (**B**) o efeito de um antagonista irreversível é insuperável, e a ocupação total pelo agonista não pode ser atingida.

O antagonismo competitivo é o mecanismo mais direto por meio do qual um fármaco pode reduzir o efeito de outro (ou de um mediador endógeno).

▼ As características do *antagonismo competitivo reversível* descritas refletem o fato de as moléculas agonistas e antagonistas competitivas não ficarem ligadas ao receptor, mas sim dissociarem-se e ligarem-se de novo continuamente. A taxa de dissociação da molécula antagonista é suficientemente elevada, de tal modo que, quando o agonista é adicionado, rapidamente estabiliza-se um novo equilíbrio. Com efeito, as moléculas agonistas são capazes de substituir as moléculas antagonistas nos receptores quando o antagonista se desliga, embora eles não possam, é claro, expulsar as moléculas antagonistas ligadas. O deslocamento ocorre porque, ao ocupar uma proporção dos receptores livres, o agonista reduz, de forma eficaz, a taxa de associação das moléculas de antagonista; em consequência, a taxa de dissociação temporariamente excede a de associação, e a ocupação total do antagonista é reduzida.

Antagonismo competitivo irreversнvel

▼ *Antagonismo competitivo irreversível* (ou de *não equilíbrio*) ocorre quando o antagonista se liga ao receptor na mesma posição do agonista, mas se dissocia dos receptores muito lentamente, ou não se dissocia, o que resulta no fato de não ocorrer alteração na ocupação do antagonista quando o agonista é adicionado.[4]

Os efeitos previstos para os antagonistas reversíveis e irreversíveis são comparados na Figura 2.4.

Em alguns casos (Figura 2.6A), o efeito teórico é reproduzido com precisão com o antagonista reduzindo a resposta máxima. No entanto, a distinção entre o antagonismo competitivo reversível e o irreversível (ou mesmo o antagonismo não competitivo) nem sempre é tão clara. Isso se deve ao fenômeno dos receptores de reserva (p. 10); se a ocupação pelo agonista necessária para produzir a resposta biológica máxima for muito pequena (digamos, 1% do total de receptores), então é possível bloquear, de modo irreversível, quase 99% dos receptores sem reduzir a resposta máxima. O efeito da menor ocupação dos receptores pelo antagonista será o de produzir um deslocamento paralelo da curva log da concentração-efeito, que é indistinguível do observado no que diz respeito ao antagonismo competitivo reversível (Figura 2.6B). Somente quando a ocupação do antagonista exceder 99% a resposta máxima será reduzida.

O antagonismo competitivo irreversível ocorre com fármacos que contêm grupos reativos que formam ligações covalentes com o receptor. Tais compostos são utilizados principalmente como ferramentas de pesquisa para estudar a função dos receptores, e poucos são usados clinicamente. Inibidores enzimáticos irreversíveis que agem de forma semelhante são, no entanto, utilizados clinicamente e incluem fármacos como **ácido acetilsalicílico** (ver Capítulo 27), **omeprazol** (ver Capítulo 31) e inibidores da monoamina oxidase (ver Capítulo 48).

Antagonismo competitivo 

- O antagonismo competitivo reversível é o tipo mais comum e mais importante, e tem duas principais características:
  - Na presença do antagonista, a curva do log da concentração-efeito do agonista é deslocada para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo, sendo a extensão do deslocamento uma medida da *razão de dose*
  - A razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista
- A afinidade do antagonista, medida dessa forma, é amplamente utilizada como base para a classificação do receptor

AGONISTAS PARCIAIS E CONCEITO DE EFICБCIA

Até aqui, consideramos os fármacos ou agonistas, que, ao ocuparem um receptor, ativam-no de algum modo, ou antagonistas, que não produzem ativação. Contudo, a capacidade da molécula de um fármaco de ativar um receptor – ou seja, sua eficácia – é, na verdade, uma característica que se manifesta de modo gradual, e não como um processo do tipo tudo ou nada. Quando um grupo de fármacos agonistas quimicamente afins que atuam sobre os mesmos receptores é testado em determinado sistema biológico, constata-se, com frequência, que a maior resposta que pode ser produzida difere de um fármaco para outro. Alguns compostos (conhecidos como *agonistas plenos*) são capazes de produzir uma resposta máxima (a maior resposta que o tecido é capaz de dar), enquanto outros (*agonistas parciais*) produzem apenas uma resposta submáxima. A Figura 2.7A mostra as curvas concentração-efeito de alguns agonistas α-adrenérgico (ver Capítulo 15) que causam contração de tiras isoladas de aorta de coelho. O agonista pleno **fenilefrina** produziu a resposta máxima da qual o tecido era capaz; os outros compostos só foram capazes de produzir respostas submáximas e são agonistas parciais. A diferença entre os agonistas plenos e os parciais está na relação existente entre a ocupação dos receptores e a resposta. No

experimento mostrado na Figura 2.7, foi possível estimar a afinidade dos diversos fármacos pelo receptor e, portanto (com base no modelo teórico descrito adiante; p. 19), calcular a fração dos receptores ocupados (conhecida como *ocupação*) em função da concentração do fármaco. Gráficos da resposta como uma função da ocupação para diferentes compostos são mostrados na Figura 2.7B, sugerindo que a resposta dos agonistas parciais em dada ocupação é menor que para os agonistas plenos. O agonista parcial menos eficaz, a **tolazolina**, produz uma resposta quase imperceptível, mesmo com 100% de ocupação, e, em geral, é classificado como um *antagonista competitivo* (p. 10 e Capítulo 15).

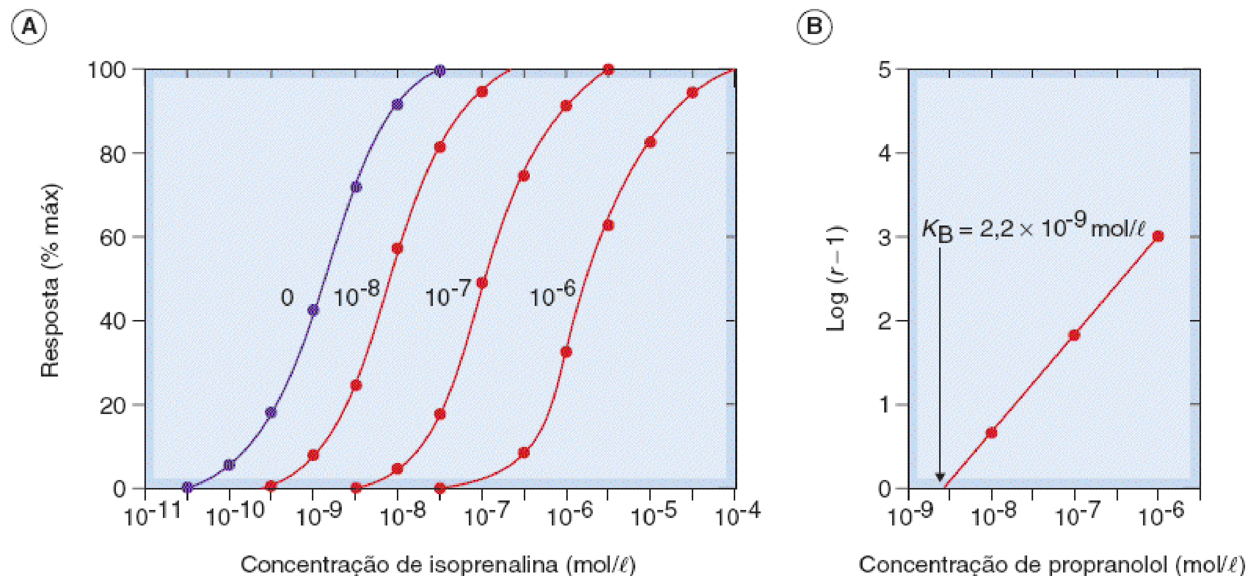


Figura 2.5 **Antagonismo competitivo da isoprenalina pelo propranolol, medido em átrios isolados de cobaias. A.** Curvas concentração-efeito obtidas com várias concentrações de propranolol (indicadas nas curvas). Observe o progressivo deslocamento para a direita sem alteração da inclinação ou do valor máximo. **B.** Gráfico de Schild (Equação 2.10). A constante de equilíbrio (K_B) relativa ao propranolol é fornecida pela interseção do eixo das abscissas, 2,2 □ 10^{-9} mol/l. Observe que o índice "B" agora é usado em "K_B" para indicar que a constante de dissociação de equilíbrio é a do antagonista (designado fármaco B), medida na presença do agonista (designado fármaco A). (Resultados de Potter LT, 1967. Uptake of propranolol by isolated guinea pig atria. J. Pharmacol. Exp. Ther. 55, 91-100.)

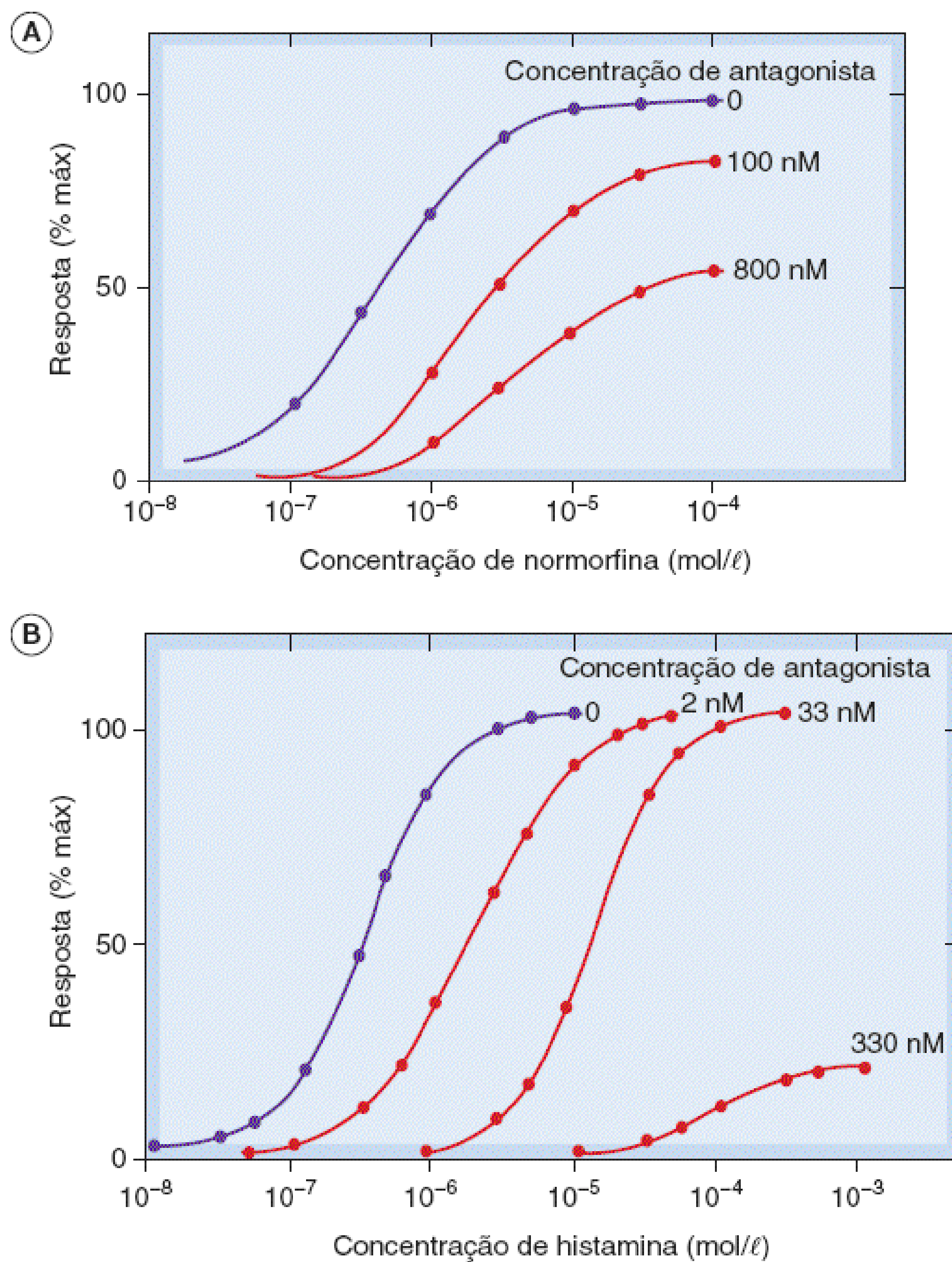


Figura 2.6 **Efeitos dos antagonistas competitivos irreversíveis sobre as curvas de concentração de agonista × efeito. A.** Os neurônios do cérebro do rato respondem ao agonista opioide normorfina antes e depois de serem expostos ao antagonista competitivo irreversível β-funaltrexamina por 30 min e, depois, lavados para remover o antagonista. Observe a depressão da resposta máxima. **B.** Respostas do íleo do porquinho-da-índia à histamina antes e após o tratamento com aumento de concentrações de um agente alquilante do receptor (GD121) por 5 min e, depois, lavado para remover o antagonista.

Observe que a curva concentração-resposta é inicialmente deslocada para a direita sem depressão da resposta máxima. (Conforme: [**A**] Williams JT, North RA, 1984. Mol. Pharmacol. 26, 489-497; [**B**] Nickerson M, 1955. Nature 178, 696-697.)

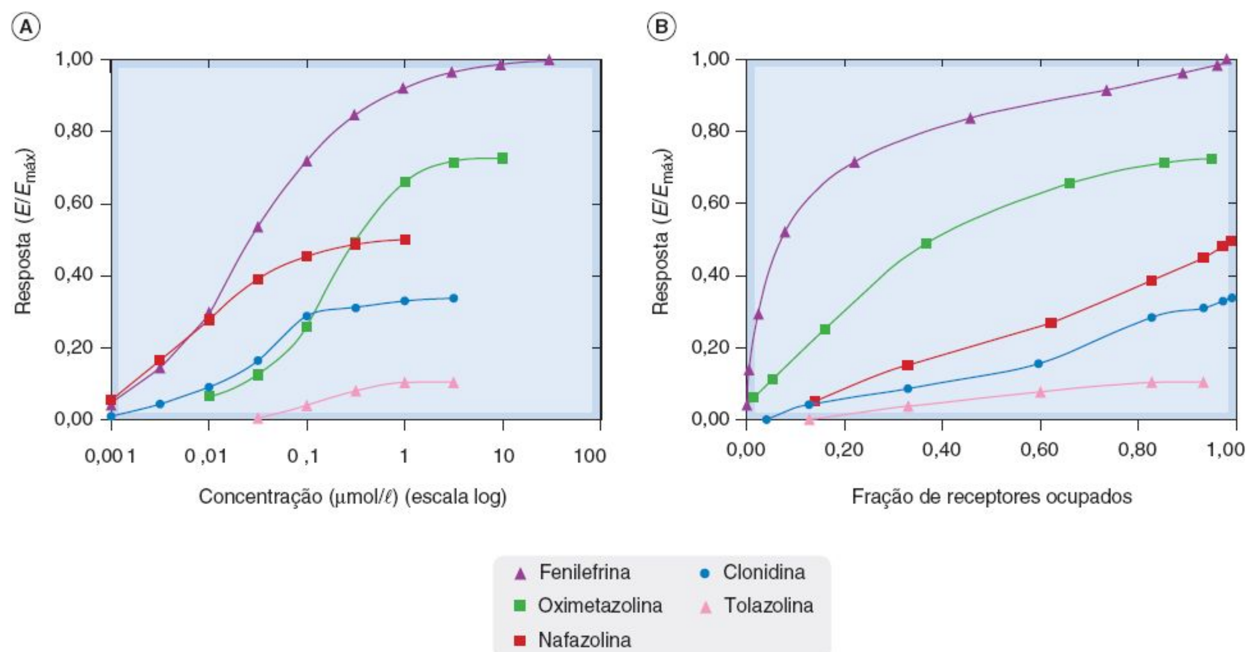


Figura 2.7 **Agonistas parciais. A.** Curvas log da concentração-efeito para uma série de agonistas α-adrenérgico, levando à contração de uma tira isolada de aorta de coelho. A fenilefrina é um agonista pleno. Os demais são agonistas parciais com diferentes eficácias. Quanto mais baixa for a eficácia do fármaco, mais baixas serão a resposta máxima e a inclinação da curva log da concentração-resposta. **B.** A relação entre a resposta e a ocupação do receptor para a série. Observe que o agonista pleno, fenilefrina, produz uma resposta quase máxima quando apenas cerca de metade dos receptores está ocupada, enquanto os agonistas parciais produzem uma resposta submáxima mesmo quando estão ocupando todos os receptores. A eficácia da tolazolina é tão baixa, que é classificada como um antagonista α-adrenérgico (ver Capítulo 15). Nesses experimentos, a ocupação do receptor não foi diretamente medida, mas calculada através de estimativas farmacológicas das constantes de equilíbrio dos fármacos. (Dados de Ruffolo RR Jr *et al*., 1979. J. Pharmacol. Exp. Ther. 209, 429-436.)

Essas diferenças podem ser expressas de modo quantitativo em termos de *eficácia* (e), um parâmetro originalmente definido por Stephenson (1956) que descreve a "força" do complexo agonista receptor em desencadear uma

resposta tecidual. No esquema simples mostrado na Figura 2.1, a eficácia descreve a tendência do complexo fármaco-receptor a adotar o estado ativo (AR*), em vez do estado de repouso (AR). Um fármaco com eficácia zero (*e* = 0) não apresenta nenhuma tendência a causar ativação dos receptores e não leva a uma resposta tecidual. Um agonista pleno é um fármaco cuja eficácia[5] é suficiente para produzir uma resposta máxima quando menos de 100% dos receptores estão ocupados. Um agonista parcial apresenta eficácia inferior, de modo que uma ocupação de 100% desencadeia apenas uma resposta submáxima.

▼ Subsequentemente, verificou-se que a eficácia compreende os componentes de farmacodependência e tecido-dependência. O componente farmacodependente está relacionado à *eficácia intrínseca*, que é a capacidade de a molécula de fármaco agonista, uma vez ligada, ativar o receptor proteico (Kelly, 2013). Os componentes da eficácia tecido-dependente incluem o número de receptores que este expressa e a eficácia do acoplamento da ativação do receptor à resposta tecidual avaliada. O número de receptores expressos é especialmente relevante para o estudo de receptores em sistemas de expressão recombinante quando os receptores são muitas vezes altamente expressos e os agonistas de eficácia intermediária aparecem como agonistas totais. Através de diferentes tipos de células que expressam o mesmo receptor, mas em diferentes densidades, um determinado fármaco de eficácia intermediária pode parecer um agonista pleno em um tecido (alto nível de expressão do receptor), um agonista parcial em outro (baixo nível de expressão do receptor), e mesmo um antagonista em outro (nível muito baixo de expressão do receptor). O termo "agonista parcial" é, portanto, aplicável somente ao descrever a ação de um fármaco em um tecido ou tipo de célula específico.

Para receptores acoplados à proteína G, a elucidação de suas estruturas por cristalografia de raios X (descrita no Capítulo 3) e

a aplicação de simulações de dinâmica molecular de ligação de fármacos estão começando a questionar a base molecular da ativação de receptores e a razão pela qual alguns ligantes são agonistas e alguns são antagonistas. Para estudantes que começam a estudar a farmacologia, o modelo teórico simples de dois estados descrito a seguir fornece um ponto de partida útil.

AGONISTAS PARCIAIS COMO ANTAGONISTAS

Ao discutir a eficácia dos agonistas parciais anteriormente, considerou-se a situação na qual o tecido foi exposto apenas a um único fármaco, o agonista parcial. É necessário considerar também como a presença de um agonista parcial iria alterar a resposta de um tecido a um agonista de eficácia superior. Este exemplo é mostrado na Figura 2.8, em que se pode observar que a presença do agonista parcial induz algum nível de resposta dependente da concentração inicialmente aplicada. Entretanto, uma vez que o agonista parcial compete com o agonista pleno para se ligar aos receptores, a sua baixa efetividade o torna um antagonista competitivo, deslocando a curva de concentração-resposta do agonista pleno para a direita. Isso não é apenas um ponto teórico mal definido, mas algo que ocorre na prática clínica. No tratamento de consumidores de heroína, a buprenorfina, um agonista parcial fraco, não só atua como um opiáceo fraco substituto, mas também como um antagonista, e reduz a probabilidade de superdosagem quando os consumidores têm recaída e consomem heroína novamente (ver Capítulo 50).

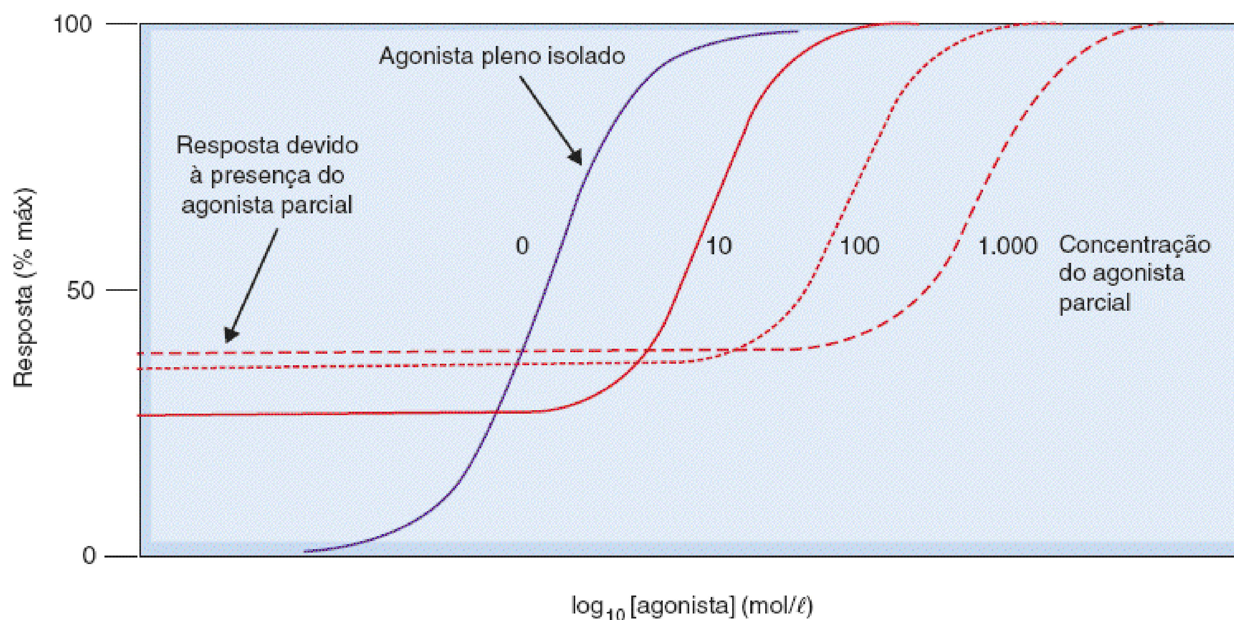


Figura 2.8 Curvas hipotéticas de concentração-resposta para um agonista pleno na ausência e na presença de concentrações crescentes de um agonista parcial. O agonista parcial terá ação agonista e, portanto, a resposta inicial aumenta à medida que a concentração do agonista parcial cresce, chegando a um máximo igual à resposta máxima do agonista parcial. No entanto, quando o agonista pleno é adicionado na presença do agonista parcial, sua curva de concentração-resposta é deslocada para a direita.

Ativa3ro constitutiva de receptores e agonistas inversos

▼ Embora estejamos acostumados a pensar que os receptores são ativados apenas quando a molécula de um agonista se liga a eles, há exemplos (ver De Ligt *et al*., 2000) em que pode ocorrer um nível apreciável de ativação mesmo na ausência de ligantes (*ativação constitutiva*). Esses exemplos incluem os receptores para benzodiazepínicos (ver Capítulo 45), canabinoides (ver Capítulo 20), serotonina (ver Capítulo 16) e alguns outros mediadores. Além disso, ocorrem mutações nos receptores – tanto espontâneas, em algumas condições patológicas (Bond e Ijzerman, 2006), quanto experimentalmente induzidas (ver Capítulo 4) – que resultam em substancial ativação constitutiva. Se um ligante reduz o nível de ativação constitutiva, tais

fármacos recebem a denominação de *agonistas inversos* (Figura 2.9; De Ligt *et al*., 2000) para distingui-los dos *antagonistas neutros*, que, por si sós, não afetam o nível de ativação. Os agonistas inversos podem ser considerados fármacos com eficácia negativa, o que os diferencia dos agonistas (eficácia positiva) e dos antagonistas neutros (eficácia zero). Antagonistas neutros, ao se ligarem ao ponto de ligação do agonista, vão antagonizar tanto agonistas como agonistas inversos. O agonismo inverso foi inicialmente observado no receptor da benzodiazepina (ver Capítulo 45), mas tais fármacos são pró-convulsivos e, então, não são úteis para terapia. Novos exemplos de receptores constitutivamente ativos e de agonistas inversos estão surgindo com frequência crescente (principalmente entre os receptores acoplados à proteína G). **Pimavanserina**, um agonista inverso do receptor 5-HT_{2A}, foi recentemente desenvolvido para o tratamento da psicose associada à doença de Parkinson (ver Capítulos 41 e 47). Aparentemente, a maioria dos antagonistas utilizados na clínica é, na verdade, composta por agonistas inversos quando testados em sistemas que revelam a ativação constitutiva de receptores. Contudo, a maior parte dos receptores – como os gatos – mostra preferência pelo estado inativo e, por isso, não há diferença prática entre um antagonista competitivo e um agonista inverso. A seção a seguir descreve um modelo simples que explica o agonismo pleno, parcial e inverso em termos da afinidade relativa de diferentes ligantes pelos estados de repouso e ativado do receptor.

■ Modelo dos dois estados do receptor

▼ Como ilustrado na Figura 2.1, tanto os agonistas quanto os antagonistas ligam-se a receptores, mas apenas os agonistas os ativam. Como podemos expressar essa diferença, e levar em

consideração a atividade constitutiva, em termos teóricos? O modelo dos dois estados (Figura 2.10) fornece uma abordagem simples, mas útil. Conforme mostrado na Figura 2.1, prevemos que o receptor ocupado é capaz de passar de um estado de "repouso" (R) para um estado ativado (R*), sendo o R* facilitado pela ligação de uma molécula de um agonista, mas não de uma molécula de um antagonista.

Como já descrito, os receptores podem apresentar uma ativação constitutiva (*i. e.*, a conformação R* pode ocorrer sem que qualquer ligante se una aos receptores), assim o fármaco administrado encontra uma mistura com equilíbrio entre R e R* (ver Figura 2.10). Se o fármaco tiver maior afinidade por R* do que por R, causará um deslocamento no equilíbrio na direção de R* (*i. e.*, o fármaco promoverá a ativação do receptor e será classificado como agonista). Se a preferência do fármaco por R* for muito grande, quase todos os receptores ocupados adotarão a conformação R*, e esse fármaco será um agonista pleno; se o fármaco mostrar apenas seletividade moderada por R* (digamos, cinco a dez vezes), uma proporção menor dos receptores ocupados irá adotar a conformação R*, e este será um agonista parcial; se ele não mostrar nenhuma preferência, o equilíbrio R:R* vigente não será perturbado, e esse fármaco será um antagonista competitivo (eficácia zero), ao passo que, se preferir R, deslocará o equilíbrio em direção a R e será um agonista neutro (eficácia negativa). Em consequência, é possível considerar a eficácia como uma propriedade determinada pela afinidade relativa de um ligante por R e R*, uma explicação conhecida como *hipótese dos dois estados*, que é bastante útil, visto que propõe uma interpretação física para o significado normalmente misterioso da eficácia, além de explicar a existência de agonistas inversos.

Agonismo tendencioso

O modelo dos dois estados apresenta um problema importante: como sabemos agora, os receptores não estão, de fato, restritos a dois estados distintos, mas apresentam uma flexibilidade conformacional muito maior, de modo que há mais do que apenas uma conformação inativa e outra ativa. As diferentes conformações que os receptores são capazes de adotar podem ser preferencialmente estabilizadas por diferentes ligantes, produzindo diferentes efeitos funcionais pela ativação de vias distintas de transdução de sinal (ver Capítulo 3).

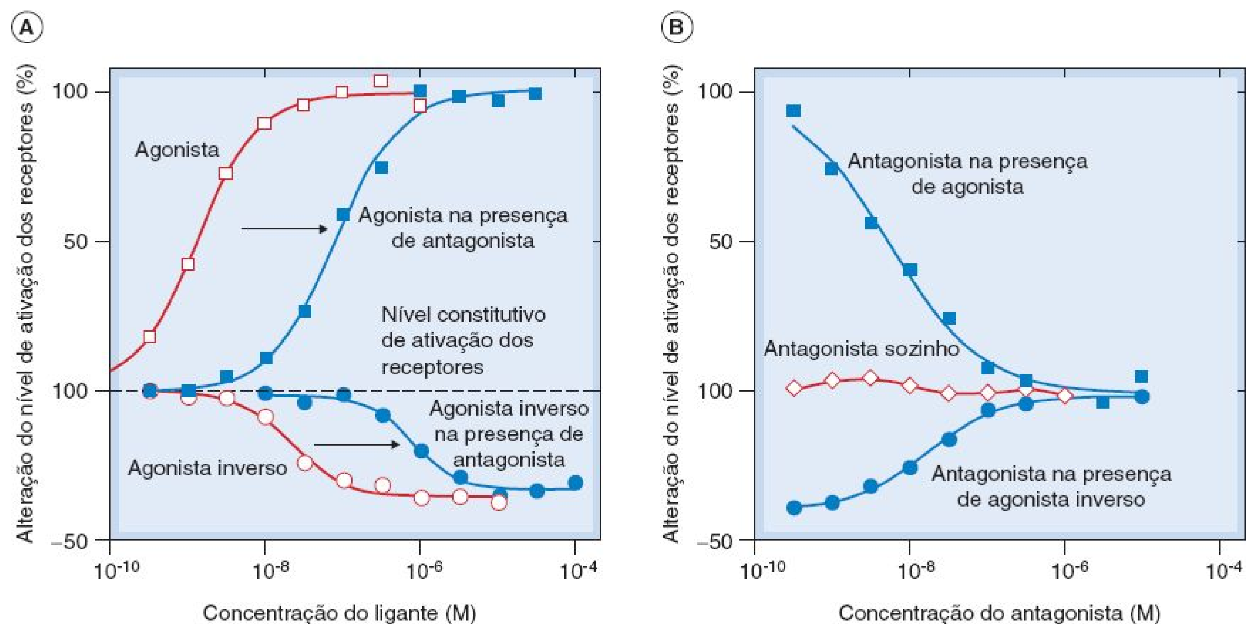


Figura 2.9 **Agonismo inverso.** Interação de um antagonista competitivo com agonistas normais e agonistas inversos em um sistema que mostra a ativação dos receptores na ausência de quaisquer ligantes adicionados (ativação constitutiva). **A.** O grau de ativação dos receptores (escala vertical) aumenta na presença de um agonista (*quadrados vazios*) e diminui na presença de um agonista inverso (*círculos vazios*). A adição de um antagonista competitivo desloca ambas as curvas para a direita (*símbolos cheios*). **B.** Sozinho, o antagonista não altera o nível de atividade constitutiva (*símbolos vazios*), porque tem uma afinidade igual pelos estados ativo e inativo dos receptores. Na presença de um agonista (*quadrados cheios*) ou de um agonista inverso (*círculos cheios*), o antagonista restaura o sistema no sentido do nível constitutivo de atividade. Esses dados (reproduzidos com permissão de Newman-Tancredi A *et al.*, 1997. Br. J. Pharmacol. 120, 737–739) foram

obtidos com receptores para 5-hidroxitriptamina (5-HT) humanos clonados, expressos em uma linhagem de células. (Agonista, 5-carboxamidotriptamina; agonista inverso, espiperona; antagonista, WAY 100635; concentração do ligante [M = mol/l]; ver Capítulo 16 para mais informações acerca da farmacologia dos receptores de 5-HT.)

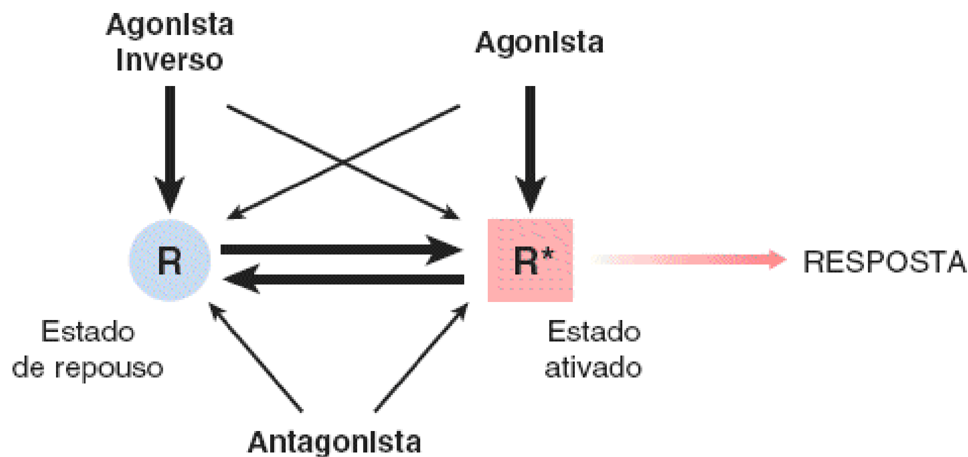


Figura 2.10 **Modelo dos dois estados.** A figura mostra um receptor em dois estados conformacionais, *repouso (R)* e *ativado (R*)*, presentes em equilíbrio. Em geral, quando não há nenhum ligante, o equilíbrio está bastante deslocado para a esquerda, havendo poucos receptores no estado R*. Quanto aos receptores constitutivamente ativos, uma proporção apreciável adota a conformação R* na ausência de qualquer ligante. Os agonistas têm uma afinidade mais alta por R* do que por R e, assim, deslocam o equilíbrio para a direita, na direção R*. Quanto maior for a afinidade relativa por R* em relação a R, maior será a eficácia do agonista. O agonista inverso tem maior afinidade por R do que por R* e, desse modo, desloca o equilíbrio para a esquerda. Um antagonista *neutro* tem afinidade igual por R e R*, por isso, por si só, não consegue afetar o equilíbrio conformacional, mas é capaz de reduzir, por meio de competição, a ligação de outros ligantes.

Os receptores acoplados a sistemas de segundo mensageiro (ver Capítulo 3) podem acoplar-se a mais do que uma via intracelular efetora, desencadeando duas ou mais respostas simultâneas. Seria possível esperar que todos os agonistas que ativam o mesmo tipo de receptores evocassem a mesma sequência de respostas (Figura 2.11A). No entanto, está claro que diferentes agonistas podem exibir *tendência* para gerar uma resposta em vez de outra, ainda que estejam atuando no mesmo receptor (Figura 2.11B), provavelmente porque estabilizam diferentes estados ativados do receptor

(Kelly, 2013). O conceito de agonista tendencioso tem se tornado importante em farmacologia.

No entanto, a redefinição e a tentativa de medir a eficácia dos agonistas em um modelo de multiestados como este são problemáticas, exigindo a elaboração de um modelo de transição de estados mais complicado do que o descrito. Os erros, os imprevistos e um possível sentido têm sido descritos por Kenakin e Christopoulos (2013).

Modulaзro alostйrica

▼ Além do local de ligação do agonista (agora referido como local ou ponto de ligação *ortostérico*), no qual os antagonistas competitivos também se ligam, as proteínas dos receptores apresentam muitos outros locais de ligação (*alostéricos*, ver Capítulo 3) através dos quais os fármacos podem influenciar a função do receptor de várias maneiras: aumentando ou diminuindo a afinidade dos agonistas pelo local de ligação do agonista, modificando a eficácia, ou produzindo eles mesmos uma resposta (Figura 2.12). Dependendo da direção do efeito, os ligantes podem ser antagonistas alostéricos ou facilitadores alostéricos do efeito agonista, e o efeito pode ser a alteração da inclinação ou o efeito máximo na curva log da concentração-efeito do agonista (ver Figura 2.12). Recentemente, esse tipo de modulação alostérica da função do receptor vem atraindo muita atenção e ocorre em diferentes tipos de receptores (ver revisão por Changeux e Christopoulos, 2016). Exemplos bem conhecidos de facilitação alostérica incluem glicina nos receptores NMDA (ver Capítulo 39), benzodiazepinas nos receptores $GABA_A$ (ver Capítulo 45) e **cinacalcete** no receptor Ca^{2+} (ver Capítulo 37). Uma razão pela qual a modulação alostérica pode ser importante para o farmacologista e para o desenvolvimento futuro de fármacos é o fato de que, entre as famílias de receptores, como os receptores muscarínicos (ver

Capítulo 14), os locais de ligação ortostéricos são muito similares, e tem sido difícil desenvolver agonistas e antagonistas seletivos para subtipos individuais. A esperança é que exista maior variação nos locais alostéricos e que seja possível desenvolver ligantes alostéricos receptor-seletivos. Além disso, os moduladores alostéricos positivos vão exercer seus efeitos apenas em receptores que estão sendo ativados por ligantes endógenos, e não naqueles que não estão ativados. Isso pode fornecer um grau de seletividade (p. ex., potencializando a inibição espinal mediada por opioides endógenos; ver Capítulo 43) e uma redução no perfil de efeitos colaterais.

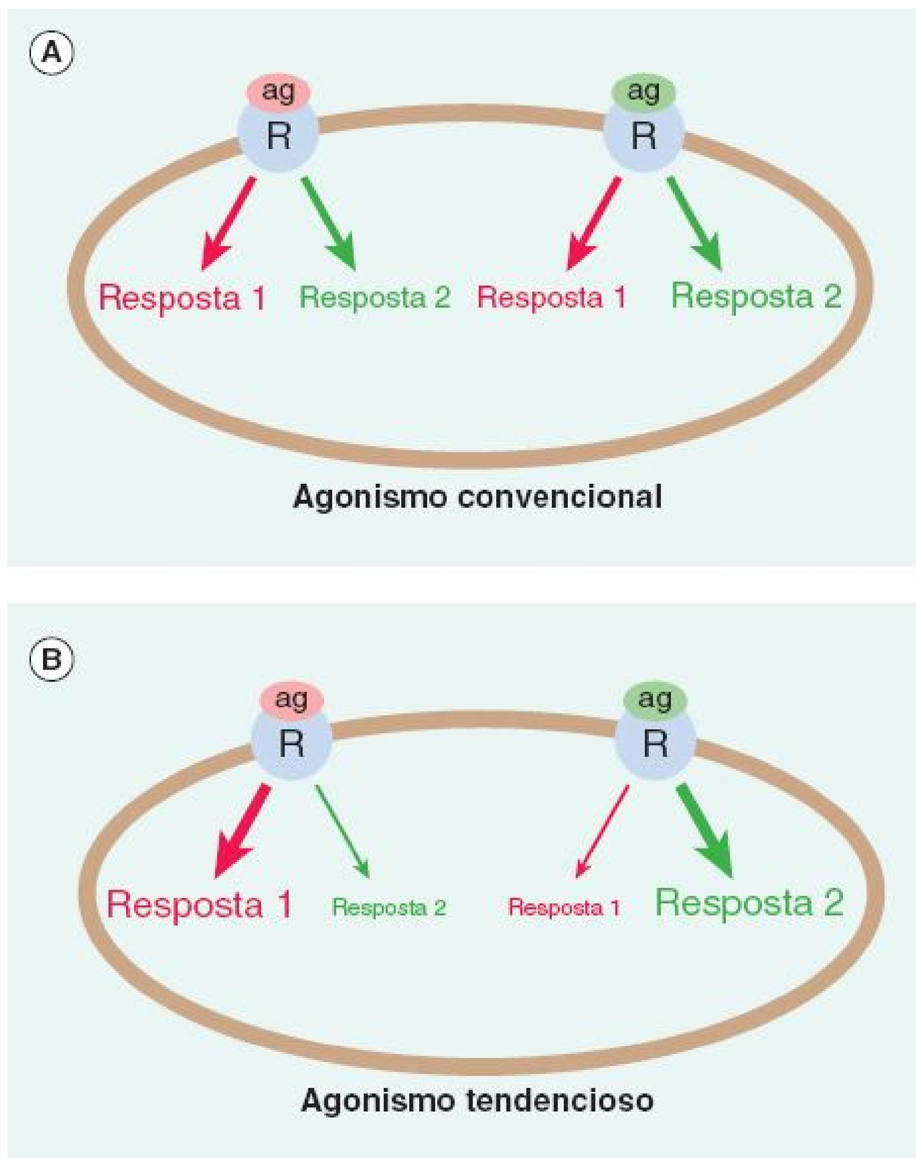


Figura 2.11 **Agonismo tendencioso.** Em (**A**), o receptor *R* está acoplado a duas respostas intracelulares – *resposta 1* e *resposta 2*. Quando os diferentes agonistas, indicados em *vermelho* e *verde*, ativam o receptor, desencadeiam as duas respostas de maneira similar. Isso é o que podemos considerar agonismo convencional. Em (**B**), está ilustrado o agonismo tendencioso, no qual dois agonistas se ligam ao mesmo local do receptor, mas o agonista *vermelho* é melhor em desencadear a resposta 1, enquanto o agonista *verde* é melhor em desencadear a resposta 2.

OUTRAS FORMAS DE ANTAGONISMO

Outros mecanismos também podem ser responsáveis por interações inibitórias entre os fármacos.

Agonistas, antagonistas e eficácia 

- Os fármacos que agem sobre os receptores podem ser *agonistas* ou *antagonistas*
- Os agonistas dão origem a alterações no funcionamento celular que produzem efeitos de vários tipos; os antagonistas ligam-se a receptores sem originar tais alterações
- A potência dos agonistas depende de dois parâmetros: *afinidade* (*i. e.*, a tendência do agonista de se ligar a receptores) e *eficácia* (*i. e.*, a capacidade de, uma vez ligado a um receptor, dar início a alterações que provocam efeitos)
- A eficácia dos antagonistas é igual a zero
- Os *agonistas plenos* (que são capazes de produzir efeitos máximos) apresentam alta eficácia; os *agonistas parciais* (que são capazes de produzir apenas efeitos submáximos) têm eficácia intermediária
- De acordo com o modelo dos dois estados, a eficácia reflete a afinidade relativa do composto pelos estados de repouso e ativado do receptor. Os agonistas mostram seletividade pelo estado ativado; os antagonistas não exibem seletividade. Esse modelo, embora útil, não é capaz de explicar a complexidade da ação dos agonistas
- Os *agonistas inversos* apresentam seletividade pelo estado de repouso do receptor. Esse fato é importante apenas em situações incomuns nas quais os receptores mostram uma *atividade constitutiva*
- *Moduladores alostéricos* se ligam a locais no receptor diferentes do local de ligação do agonista e conseguem modificar a atividade do agonista

Os mais importantes são:

- Antagonismo químico

- Antagonismo farmacocinético
- Bloqueio da relação receptor-resposta
- Antagonismo fisiológico.

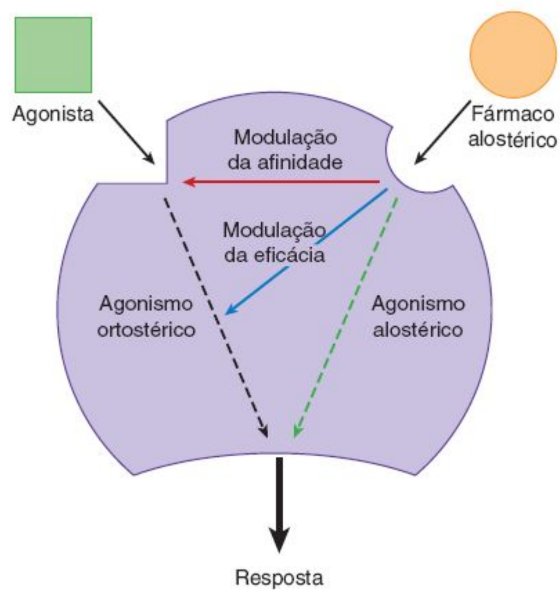
Antagonismo quнmico

O antagonismo químico refere-se à situação pouco comum em que duas substâncias se combinam em solução; como consequência, o efeito do fármaco ativo é perdido. Exemplos disso incluem o uso de agentes quelantes (p. ex., **dimercaprol**) que se ligam a metais pesados e, dessa forma, reduzem sua toxicidade, e o uso do anticorpo neutralizante **infliximabe**, que tem uma ação anti-inflamatória devido à sua habilidade de sequestrar o fator de necrose tumoral (TNF; do inglês, *tumor necrosis factor*, uma citocina inflamatória; ver Capítulo 19).

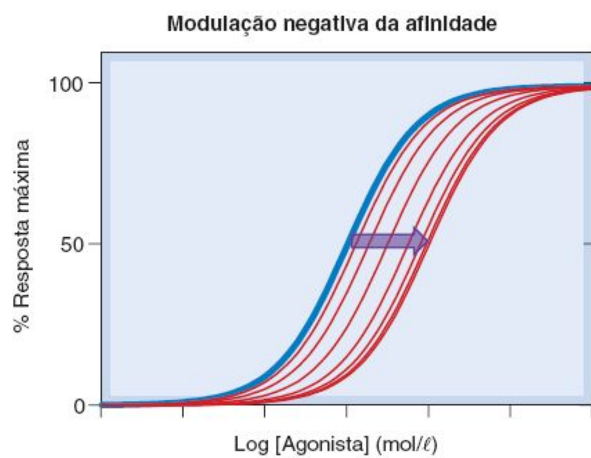
Antagonismo farmacocinйtico

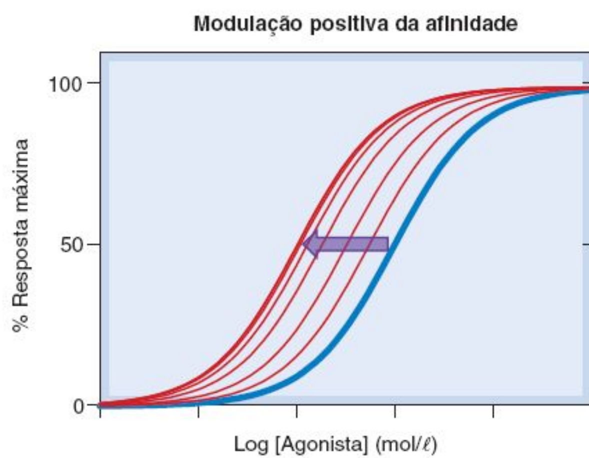
O antagonismo farmacocinético descreve a situação em que o “antagonista” reduz de fato a concentração do fármaco ativo em seu ponto de ação. Isso pode ocorrer de várias maneiras. A velocidade de degradação metabólica do fármaco ativo pode ser aumentada (p. ex., redução do efeito anticoagulante da **varfarina** quando se administra um agente que acelera seu metabolismo hepático, como a **fenitoína**; ver Capítulos 10 e 58). Outra possibilidade é a velocidade de absorção do fármaco ativo no trato gastrintestinal ser reduzida, ou a velocidade de eliminação renal ser aumentada. São comuns as interações desse tipo, discutidas com mais detalhes no Capítulo 58, e podem ter importância na prática clínica.

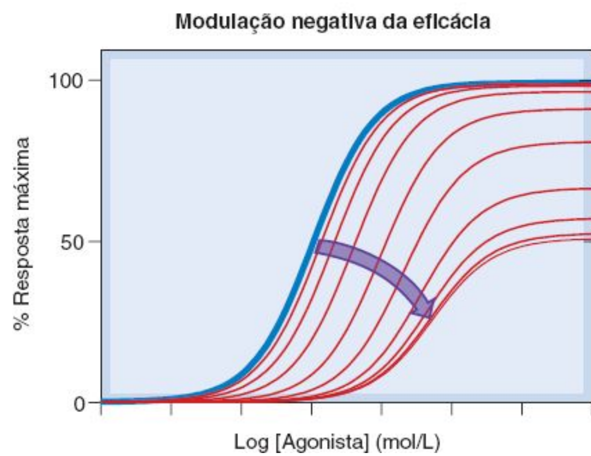
A


Agonista
Fármaco alostérico
Modulação da afinidade
Modulação da eficácia
Agonismo ortostérico
Agonismo alostérico
Resposta

B


Modulação negativa da afinidade
100
50
0
% Resposta máxima
Log [Agonista] (mol/ℓ)


Modulação positiva da afinidade
100
50
0
% Resposta máxima
Log [Agonista] (mol/ℓ)


Modulação negativa da eficácia
100
50
0
% Resposta máxima
Log [Agonista] (mol/L)

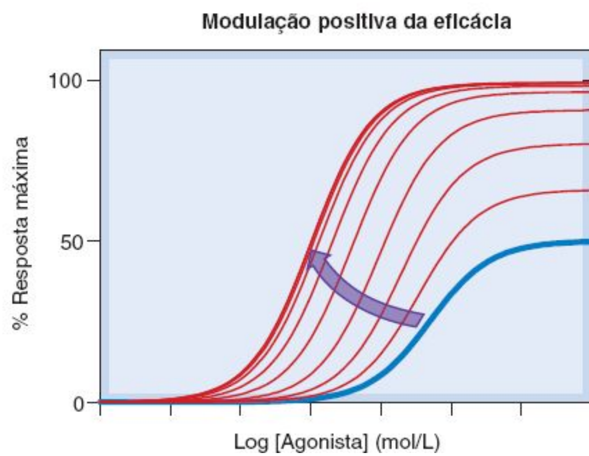

Modulação positiva da eficácia
100
50
0
% Resposta máxima
Log [Agonista] (mol/L)

Figura 2.12 **Modulação alostérica. A.** Fármacos alostéricos se ligam a um local do receptor diferente dos agonistas “tradicionais” (nos dias atuais, frequentemente referidos como agonistas “ortostéricos”). Estes podem modificar a atividade do receptor por (i) alteração da afinidade do agonista, (ii) alteração da eficácia do agonista ou (iii) desencadeando eles mesmos, diretamente, a resposta. **B.** Efeitos dos moduladores alostéricos modificadores de afinidade e eficácia, na curva de concentração-efeito de um agonista (*linha azul*). Na presença do modulador alostérico, a curva de concentração-efeito do agonista (*ilustrada em vermelho*) é alterada, de maneira determinada pelo tipo de modulador alostérico, até o efeito máximo do modulador ser alcançado. (Imagem [**A**] adaptada com permissão de Conn *et al*., 2009. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 41-54; imagem [**B**] cortesia de Christopoulos A.)

Bloqueio da relaзro receptor-resposta

O antagonismo não competitivo descreve a situação em que o antagonista bloqueia, em algum ponto adiante do local de ligação no receptor, a cadeia de eventos que leva à produção de uma resposta pelo agonista. Por exemplo, a **cetamina** entra no poro do canal iônico do receptor NMDA (ver Capítulo 39), bloqueando-o, impedindo deste modo o fluxo iônico através dos canais. Fármacos como o **verapamil** e o **nifedipino** impedem o influxo de Ca^{2+} através da membrana celular (ver Capítulo 23) e, dessa maneira, bloqueiam, de forma não seletiva, a contração do músculo liso produzida por outros fármacos, atuando em qualquer receptor que se acople a esses canais de cálcio. Em regra, a consequência será a redução da inclinação e do efeito máximo da curva log da concentração-efeito do agonista, porém também é possível ocorrer algum grau de deslocamento da curva para a direita.

Antagonismo fisiolygico

Antagonismo fisiológico é uma expressão livremente utilizada para descrever a interação de dois fármacos cujas ações opostas no organismo tendem a se anular mutuamente. Por exemplo, a **histamina** age sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica estimulando a secreção ácida, enquanto o **omeprazol** bloqueia esse efeito por meio da inibição da bomba de prótons; pode-se dizer que esses fármacos atuam como antagonistas fisiológicos.

Antagonismo farmacológico 

O antagonismo farmacológico ocorre por meio de vários mecanismos:

- Antagonismo químico (interação em solução)
- Antagonismo farmacocinético (um fármaco que afeta a absorção, o metabolismo ou a eliminação de outro)
- Antagonismo competitivo (ambos os fármacos ligam-se ao mesmo receptor); esse antagonismo pode ser reversível ou irreversível
- Interrupção da relação receptor-resposta
- Antagonismo fisiológico (dois agentes que produzem efeitos fisiológicos opostos)

DESSENSIBILIZA3ГO E TOLERBNCIA

Com frequência, o efeito de um fármaco diminui gradualmente quando é administrado de maneira contínua ou repetida. *Dessensibilização* e *taquifilaxia* são termos sinônimos utilizados para descrever esse fenômeno, que, muitas vezes, se desenvolve em poucos minutos. Já o termo *tolerância* é convencionalmente empregado para descrever uma diminuição mais gradual da responsividade a um fármaco, que leva horas, dias ou semanas para se desenvolver, mas a distinção entre esses termos não é muito precisa. Às vezes, o termo *refratariedade* também é empregado, principalmente em relação à perda da eficácia terapêutica. *Resistência a um fármaco* é uma expressão utilizada para descrever a perda de eficácia dos fármacos antimicrobianos ou antineoplásicos (ver Capítulos 51 e 57). Muitos mecanismos diferentes podem dar origem a esse tipo de fenômeno. Eles incluem:

- Alteração em receptores
- Translocação de receptores
- Depleção de mediadores
- Aumento da degradação metabólica do fármaco

- Adaptação fisiológica
- Extrusão ativa do fármaco das células (relevante principalmente na quimioterapia antineoplásica; ver Capítulo 57).

ALTERA3ΓO EM RECEPTORES

Entre os receptores diretamente acoplados a canais iônicos (ver Capítulo 3), com frequência, a dessensibilização é rápida e pronunciada. Na junção neuromuscular (Figura 2.13A), o estado dessensibilizado é causado por uma alteração conformacional do receptor, que produz estreita ligação da molécula do agonista com o receptor, sem que ocorra abertura do canal iônico. A fosforilação de regiões intracelulares da proteína receptora consiste em um mecanismo secundário, mais lento, por meio do qual os canais iônicos se tornam dessensibilizados.

A maioria dos receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3) também apresenta dessensibilização (Figura 2.13B). A fosforilação do receptor interfere em sua capacidade de ativar as cascatas dos segundos mensageiros, embora o receptor ainda seja capaz de se ligar à molécula do agonista. Os mecanismos moleculares desse “desacoplamento” são descritos adiante, no Capítulo 3. Em geral, esse tipo de dessensibilização leva de segundos a minutos para se desenvolver, recuperando-se quando o agonista é removido.

É possível perceber que o modelo dos dois estados em sua forma simples, anteriormente discutido, necessita ser reelaborado para incorporar os estados dessensibilizados do receptor.

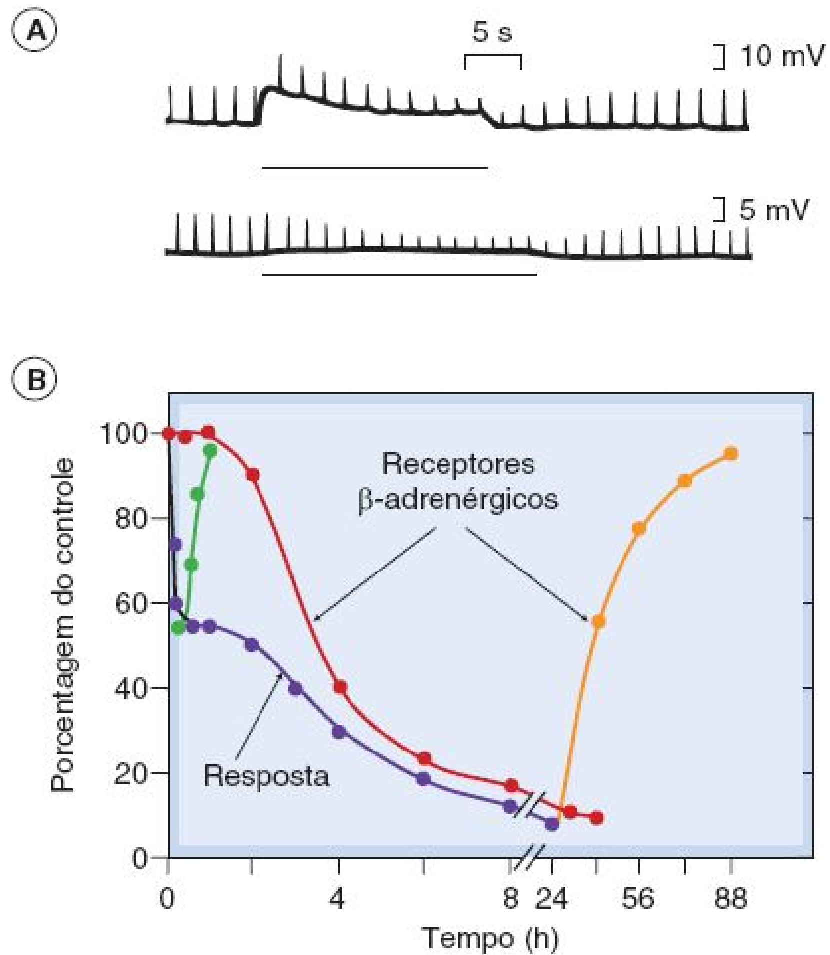


Figura 2.13 **Dois tipos de dessensibilização de receptores. A.** Acetilcolina (ACh) em placa terminal motora de rã. Despolarizações breves (*deflexões para cima*) são produzidas por pulsos curtos de ACh liberada de uma micropipeta. Um pulso longo (*linha horizontal*) faz com que a resposta decline por um período de cerca de 20 s por causa da dessensibilização, e a recuperação ocorre em um período semelhante. **B.** Receptores β-adrenérgicos de células de glioma de ratos em cultura de tecido. Adicionou-se isoprenalina (1 μmol/l) no tempo zero. Em seguida, a resposta da adenilil ciclase e a densidade de β-adrenérgicos foram medidas em vários momentos. Durante a fase de desacoplamento inicial, a resposta (*linha roxa*) declina, sem que ocorra alteração na densidade de receptores (*linha vermelha*). Posteriormente, a resposta declina mais, simultaneamente com o desaparecimento dos receptores da membrana por internalização. As linhas *verde* e *laranja* mostram a recuperação da resposta e a densidade de receptores após a isoprenalina ter sido removida na fase inicial ou tardia. (De: [**A**] Katz B, Thesleff S, 1957. J. Physiol. 138, 63; [**B**] Perkins JP, 1981. Trends Pharmacol. Sci. 2, 326.)

TRANSLOCA3ГO DE RECEPTORES

A exposição prolongada a agonistas muitas vezes causa diminuição gradual do número de receptores expressos na superfície das células, em consequência da *internalização* desses receptores. A ocorrência desse fenômeno com os receptores β-adrenérgicos é mostrada na Figura 2.13B. Trata-se de um processo mais lento do que o desacoplamento anteriormente descrito. Alterações similares foram descritas no caso de outros tipos de receptor, inclusive aqueles que se ligam a diversos peptídios. Os receptores internalizados são levados para dentro da célula por endocitose de porções da membrana, um processo que, em geral, depende da fosforilação do receptor e da subsequente ligação de proteínas *arrestina* ao receptor fosforilado (ver Capítulo 3, Figura 3.16). Esse tipo de adaptação é comum com receptores para hormônios e tem relevância incontestável para os efeitos produzidos por fármacos administrados por períodos prolongados. Em geral, representa uma complicação indesejada quando associada a agonistas empregados na prática clínica.

DEPLE3ГO DE MEDIADORES

Em alguns casos, a dessensibilização está associada à depleção de uma substância intermediária essencial. Fármacos como a **anfetamina**, que age liberando aminas das terminações nervosas (ver Capítulos 15 e 49), exibem acentuada taquifilaxia, em função de os depósitos de aminas serem esgotados.

ALTERA3ГO NO METABOLISMO DOS FБRMACOS

A tolerância a alguns fármacos, por exemplo, **barbitúricos** e **etanol** (ver Capítulo 49), ocorre, em parte, porque a administração repetida da mesma dose leva a uma redução progressiva da concentração plasmática do fármaco, em virtude do aumento de sua degradação metabólica. Em geral, o grau de tolerância resultante é moderado e, no caso dos dois exemplos apresentados, outros mecanismos contribuem para a significativa tolerância que ocorre. No entanto, a tolerância pronunciada aos **nitrovasodilatadores** (ver Capítulos 21 e 23) resulta principalmente da diminuição do metabolismo, que reduz a liberação do mediador ativo, o óxido nítrico.

ADAPTA3ΓO FISIOLYGICA

Pode ocorrer diminuição do efeito de um fármaco quando esse efeito é anulado por uma resposta homeostática. Por exemplo, o efeito redutor da pressão arterial exercido pelos **diuréticos tiazídicos** é limitado por causa da gradual ativação do sistema renina-angiotensina (ver Capítulo 23). Tais mecanismos homeostáticos são muito comuns e, quando ocorrem lentamente, o resultado é um gradual desenvolvimento de tolerância. É fato comum que muitos efeitos farmacológicos colaterais, como náuseas e sonolência, tendem a diminuir, ainda que a administração do fármaco seja mantida. Supõe-se que algum tipo de adaptação fisiológica ocorra, presumivelmente associada à expressão alterada de um gene que acarreta alteração dos níveis de várias moléculas reguladoras, mas pouco se sabe acerca dos mecanismos envolvidos.

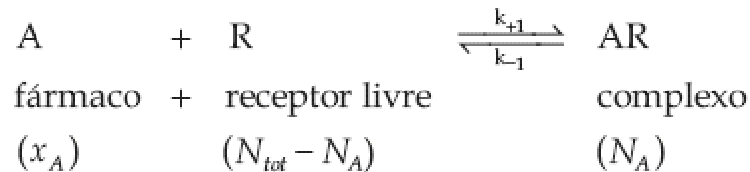
ASPECTOS QUANTITATIVOS DAS INTERA3XES FБRMACO-RECEPTOR

Apresentamos aqui alguns aspectos da chamada teoria do receptor, que se baseia na aplicação da Lei da Ação das Massas às interações fármaco-receptor e forma uma boa base para a interpretação de grande número de dados quantitativos experimentais (Colquhoun, 2006).

REA3ΓO DE LIGA3ΓO (***BINDING***)

▼ A primeira etapa da ação farmacológica sobre receptores específicos consiste na formação de um complexo fármaco-receptor reversível, sendo as reações governadas pela Lei da Ação das Massas. Suponhamos que um pedaço de tecido, como o músculo cardíaco ou o músculo liso, contenha um número total de receptores, N_{tot}, para um agonista como a epinefrina. Quando esse tecido é exposto a uma concentração x_A de epinefrina e alcança um estado de equilíbrio, certo número de receptores, N_A, fica ocupado, e o número de receptores vagos é reduzido para $N_{tot} - N_A$. Em geral, o número de moléculas de

epinefrina aplicadas ao tecido em solução excede em muito o N_{tot}, razão pela qual a reação de ligação não reduz de modo apreciável o valor de x_A. A magnitude da resposta produzida pela epinefrina está associada (mesmo que não saibamos como) ao número de receptores ocupados, sendo, pois, útil levar em conta a relação quantitativa existente entre N_A e x_A. A reação pode ser representada da seguinte maneira:



A Lei da Ação das Massas (que afirma que a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes) pode ser aplicada a essa reação.

$$\text{Velocidade da reação direta} = k_{+1} x_A (N_{tot} - N_A) \quad (2.1)$$

$$\text{Velocidade da reação inversa} = k_{-1} N_A \quad (2.2)$$

No equilíbrio, as duas velocidades são iguais:

$$k_{+1} x_A (N_{tot} - N_A) = k_{-1} N_A \quad (2.3)$$

A *constante de afinidade* da ligação é dada por k_{+1}/k_{-1} e, segundo a Equação 2.3, é igual a $N_A/x_A(N_{tot} - N_A)$. Infelizmente, esta tem unidades de concentração recíproca (l/mol), cujo uso, para alguns de nós, é um pouco difícil. Em consequência, os farmacologistas tendem a usar a recíproca da constante de afinidade, a *constante de equilíbrio* (K), que tem unidades de concentração (mol/l).

Para o fármaco A, a sua constante de dissociação de equilíbrio (K_A)[6] pode ser representada como

$$K_A = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = \frac{x_A(N_{tot} - N_A)}{N_A} \tag{2.4}$$

A proporção de receptores ocupados, ou seja, a ocupação (P_A), é igual a N_A/N_{tot}, que é independente de N_{tot}.

$$P_A = \frac{x_A}{x_A + \frac{k_{-1}}{k_{+1}}} = \frac{x_A}{x_A + K_A} \tag{2.5}$$

Assim, se a constante de equilíbrio de um fármaco for conhecida, é possível calcular a proporção de receptores que este irá ocupar em qualquer concentração.

A Equação 2.5 pode ser escrita da seguinte maneira:

$$P_A = \frac{\frac{x_A}{K_A}}{\frac{x_A}{K_A} + 1} \tag{2.6}$$

Esse importante resultado é conhecido como equação de Hill-Langmuir.[7]

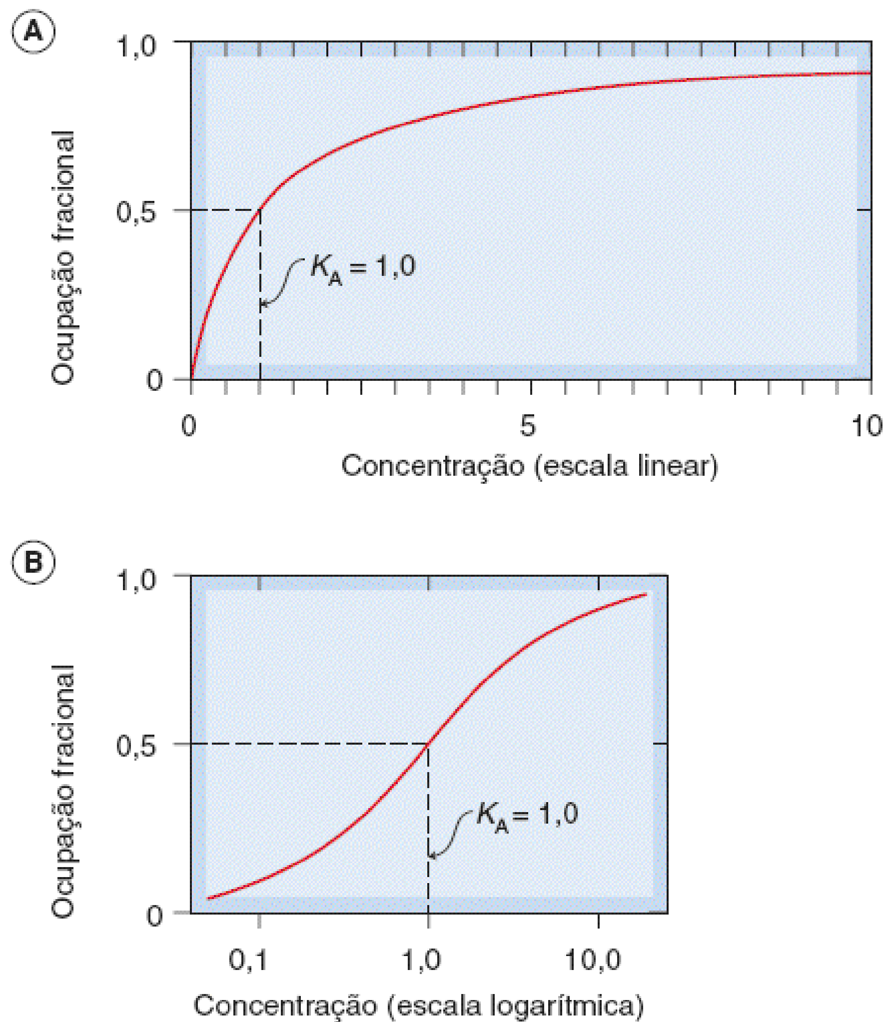


Figura 2.14 **Relação teórica entre ocupação e concentração do ligante.** A relação está graficamente representada de acordo com a Equação 2.5. **A.** A curva obtida com o uso de escala linear para a concentração configura-se como uma hipérbole retangular. **B.** A curva obtida com o uso de escala logarítmica para a concentração mostra-se como uma sigmoide simétrica. K_A é definido no texto e nota de rodapé 6.

A *constante de dissociação de equilíbrio*, K_A, é uma característica do fármaco e do receptor, tem as dimensões da concentração e é numericamente igual à concentração do fármaco necessária para, em equilíbrio, ocupar 50% dos locais (na Equação 2.5, observe que, quando $x_A = K_A$, $P_A = 0{,}5$). Quanto maior for a afinidade do fármaco pelos receptores,

menor será o valor de K_A. A Equação 2.6 descreve a relação existente entre a ocupação e a concentração do fármaco, gerando uma curva característica conhecida como *hipérbole retangular*, conforme mostra a Figura 2.14A. Em farmacologia é comum o uso de escala logarítmica para a concentração, o que converte a hipérbole em uma curva sigmoide simétrica (Figura 2.14B).

O mesmo tratamento é dispensado na análise dos dados obtidos em experimentos nos quais a ligação do fármaco é medida diretamente (pp. 8-9, Figura 2.2). Nesse caso, a relação existente entre a quantidade ligada (B) e a concentração do ligante (x_A) deve ser:

$$B = \frac{B_{máx} X_A}{(x_A + K_A)} \qquad (2.7)$$

em que $B_{\text{máx}}$ corresponde ao número total de pontos de ligação de preparação (frequentemente expresso em pmol/mg de proteína). Para exibir os resultados de forma linear, a Equação 2.6 pode ser rearranjada da seguinte maneira:

$$\frac{B}{x_A} = \frac{B_{máx}}{K_A - \frac{B}{K_A}} \qquad (2.8)$$

O gráfico de B/x_A versus B (conhecido como *gráfico de Scatchard*) fornece uma reta a partir da qual tanto $B_{\text{máx}}$ quanto K_A podem ser estimados. Sob o ponto de vista estatístico, esse procedimento não está isento de problemas e, atualmente, é comum o cálculo desses parâmetros a partir dos valores de ligação não transformados por um método de ajuste de curvas não lineares iterativo.

Até aqui, nossa análise levou em conta apenas a ligação de um ligante a uma população homogênea de receptores. Para nos aproximarmos da farmacologia real, precisamos considerar (a) o que acontece quando mais de um ligante está presente e (b) de que maneira a resposta tecidual está relacionada com a ocupação dos receptores.

LIGAЗГO NA QUAL MAIS DE UM FБRMACO ESTБ PRESENTE

▼ Suponhamos que dois fármacos, A e B, que se ligam ao mesmo receptor com as constantes de dissociação K_A e K_B, respectivamente, estejam presentes nas concentrações x_A e x_B. Se os dois fármacos competem entre si (*i. e.*, o receptor é capaz de acomodar apenas um deles por vez), então, ao aplicarmos o mesmo raciocínio utilizado na situação anteriormente descrita, que envolve apenas um fármaco, a ocupação dos receptores pelo fármaco A será dada por:

$$P_A = \frac{\frac{x_A}{K_A}}{\frac{x_A}{K_A} + \frac{x_B}{K_B} + 1} \qquad (2.9)$$

A comparação desse resultado com a Equação 2.5 mostra que, conforme esperado, a adição do fármaco B reduz a ocupação dos receptores pelo fármaco A. A Figura 2.4A (p. 11) mostra as curvas de ligação previstas para A na presença de concentrações crescentes de B, revelando um desvio sem qualquer alteração na inclinação ou no valor máximo, o que caracteriza o efeito farmacológico de um antagonista competitivo (ver Figura 2.5). O grau do desvio para a direita, em escala logarítmica, representa o valor da razão (r_A, dada por x_A'/x_A, em que x_A'

corresponde à concentração aumentada de A), por meio da qual a concentração do fármaco A precisa ser elevada de tal modo que ele possa superar a competição realizada por B. O rearranjo da Equação 2.9 mostra que

$$r_A = \left(\frac{x_B}{K_B}\right) + 1 \quad (2.10)$$

Assim, r_A depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do fármaco competidor B, e não da concentração ou da constante de equilíbrio de A.

Se A for um agonista e B, um antagonista competitivo, supondo-se que a resposta do tecido seja uma função de P_A, e não necessariamente uma função linear, então o valor de r_A determinado pelo desvio da curva da concentração do agonista *versus* efeito em diferentes concentrações do antagonista poderá ser utilizado para estimar a constante de dissociação de equilíbrio K_B do antagonista. Tais estimativas farmacológicas de r_A são, em geral, denominadas *razões de dose relativa ao agonista* (mais apropriadamente razões de concentração, embora a maioria dos farmacologistas utilize o termo impróprio, mais antigo). Essa equação (2.10) simples e muito útil é conhecida como *equação de Schild*, em homenagem ao farmacologista que a utilizou pela primeira vez para analisar o antagonismo farmacológico.

A Equação 2.10 pode ser logaritmicamente expressa ao se assumir a seguinte forma:

$$\log(r_A - 1) = \log x_B - \log K_B \quad (2.11)$$

Assim, o gráfico de log (r_A–1) *versus* log x_B, geralmente chamado gráfico de Schild (como mostra a Figura 2.5), deve

originar uma linha reta com inclinação unitária (*i. e.*, seu gradiente é igual a 1) que intercepta o eixo das abscissas em um ponto igual ao log K_B. Adotando a notação usada em pH e pK, a potência do antagonista pode ser expressa como um valor de pA_2; em condições de antagonismo competitivo, $pA_2 = –\log K_B$. Numericamente, pA_2 é definido como o logaritmo negativo da concentração molar do antagonista necessária para produzir uma razão de dose relativa ao agonista igual a 2. Como ocorre com a notação pH, sua principal vantagem é produzir números simples: um pA_2 de 6,5 equivale a um K_B de $3{,}2 \times 10^{-7}$ mol/l.

Essa análise do antagonismo competitivo mostra as seguintes características da razão de dose *r*:

- Depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do antagonista, e não da dimensão da resposta que é escolhida como ponto de referência para as medições (desde que seja submáxima)
- Não depende da constante de equilíbrio do agonista
- Aumenta linearmente com x_B, e a inclinação da curva do gráfico $(r_A–1)$ *versus* x_B é igual a $1/K_B$; essa relação, por ser independente das características do agonista, deve ser a mesma para um antagonista *versus* todos os agonistas que atuam sobre a mesma população de receptores.

Essas características foram comprovadas em muitos exemplos de antagonismo competitivo (ver Figura 2.5).

Nesta seção, evitamos nos aprofundar e simplificamos consideravelmente a teoria. À medida que aprendemos mais acerca de como os receptores atuam, em nível molecular, para produzir seus efeitos biológicos (ver Capítulo 3), as deficiências desse tratamento teórico tornam-se mais evidentes. O modelo

dos dois estados pode ser incorporado sem dificuldade, mas surgem complicações quando incluímos o envolvimento das proteínas G (ver Capítulo 3) no esquema de reações (uma vez que elas alteram o equilíbrio entre R e R*), e também quando levamos em conta o fato de que a ativação dos receptores não constitui um processo simples do tipo liga-desliga, como supõe o modelo dos dois estados, mas sim um processo que pode assumir diferentes formas. Mesmo com os esforços feitos pelos teóricos para levar em conta essas possibilidades, as moléculas parecem sempre estar um passo adiante. Não obstante, esse tipo de teoria básica aplicada ao modelo dos dois estados continua a ser uma base útil para o desenvolvimento de modelos quantitativos da ação dos fármacos. Recomenda-se o livro de Kenakin (1997) para uma introdução ao assunto, e a revisão feita posteriormente por esse mesmo autor (Kenakin e Christopoulos, 2011) apresenta descrição detalhada a respeito do valor da quantificação no estudo da ação dos fármacos.

Ligação de fármacos aos receptores 

- A ligação dos fármacos aos receptores obedece, necessariamente, à *Lei da Ação das Massas*
- No equilíbrio, a ocupação dos receptores está relacionada à concentração do fármaco, de acordo com a *equação de Hill-Langmuir* (Equação 2.6)
- Quanto maior a afinidade do fármaco pelo receptor, menor a concentração do fármaco na qual ele produz determinado nível de ocupação
- Os mesmos princípios são válidos quando dois ou mais fármacos competem entre si pelos mesmos receptores; cada um tem o efeito de reduzir a afinidade aparente do outro

NATUREZA DOS EFEITOS FARMACOLYGICOS

Ao discutirmos, neste capítulo, como os fármacos agem, salientamos principalmente as consequências rápidas da ativação dos receptores. Informações detalhadas sobre os receptores e seu vínculo com os efeitos que ocorrem na célula são trazidas no Capítulo 3. Agora temos uma compreensão razoavelmente boa do que se passa no âmbito celular. Contudo, é importante, especialmente quando consideramos os fármacos no contexto terapêutico, o fato de que seus efeitos diretos sobre a função celular geralmente levam a efeitos secundários, retardados, que, com frequência, são altamente relevantes na prática clínica tanto com relação à eficácia terapêutica quanto no que diz respeito aos efeitos adversos (Figura 2.15). Por exemplo, a ativação de um receptor β-adrenérgico do coração (ver Capítulos 3 e 22) produz rápidas alterações no funcionamento do músculo cardíaco, mas também alterações mais lentas (de minutos a horas) no estado funcional dos receptores (p. ex., dessensibilização), e até alterações mais lentas ainda (de horas a dias) na expressão gênica que produzem mudanças a longo prazo (p. ex., hipertrofia) na estrutura e na função cardíacas. Os opioides (ver Capítulo 43) produzem efeito analgésico imediato, mas, após algum tempo, sobrevêm tolerância e dependência, e, em alguns casos, dependência a longo prazo. Nestes e em muitos outros exemplos, a natureza do mecanismo envolvido não é clara, embora, como regra geral, qualquer mudança fenotípica que surja a longo prazo envolva, necessariamente, alterações na expressão genética. Fármacos são frequentemente utilizados no tratamento de condições crônicas, e a compreensão dos efeitos farmacológicos que se manifestam a longo prazo, bem como dos agudos, está se tornando cada vez mais importante. Tradicionalmente, os farmacologistas tendem a se concentrar nas respostas fisiológicas que se manifestam no curto prazo, cujo estudo é muito mais fácil que o dos efeitos retardados. Atualmente, o enfoque está em franca mudança.

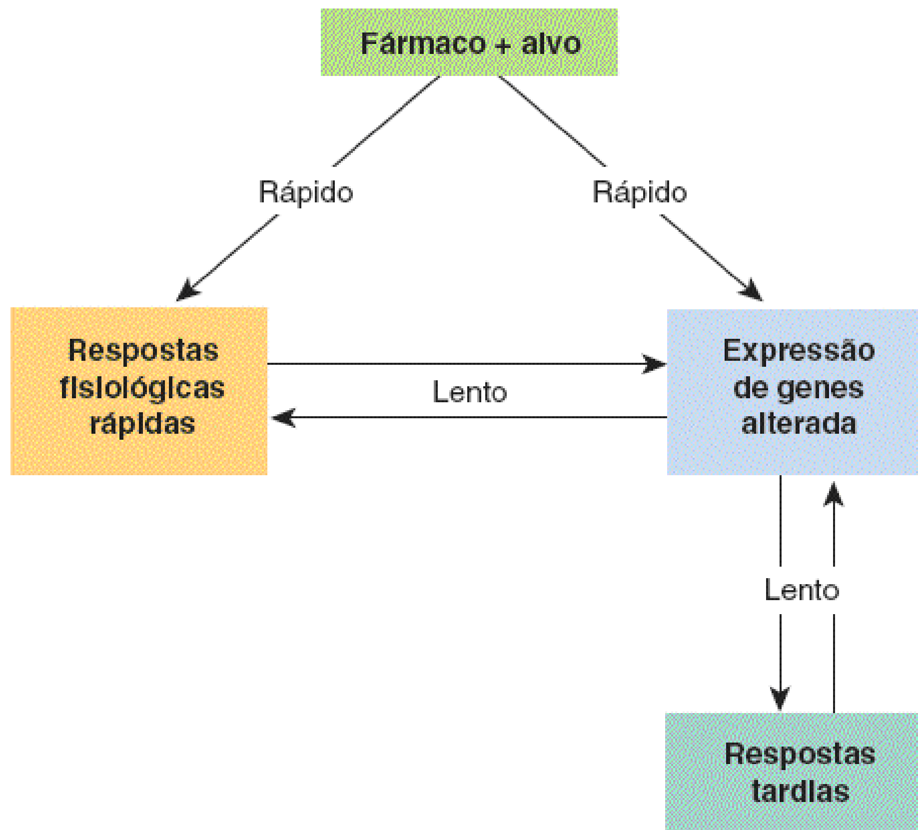


Figura 2.15 **Respostas imediatas e tardias aos fármacos.** Muitos fármacos agem diretamente sobre seus alvos (*seta que desce pelo lado esquerdo*), produzindo resposta fisiológica imediata. Se essa situação se mantiver, provavelmente causará alterações na expressão de genes que darão origem a efeitos tardios. Alguns fármacos (*seta que desce pelo lado direito*) agem primariamente sobre a expressão de genes, produzindo respostas fisiológicas tardias. Os fármacos também podem agir pelas duas vias. Observe a interação bidirecional de expressão de genes e resposta.

Efeitos farmacológicos 

- Os fármacos agem principalmente sobre alvos celulares, produzindo efeitos em diferentes níveis funcionais (p. ex., em nível bioquímico celular e em níveis fisiológico e estrutural)
- O efeito direto do fármaco sobre seu alvo produz respostas agudas no âmbito bioquímico, celular ou fisiológico
- A ativação prolongada do receptor geralmente conduz a *efeitos retardados que se manifestam a longo prazo*, como dessensibilização ou infrarregulação (*down-regulation*) dos receptores, hipertrofia, atrofia ou remodelamento dos tecidos, tolerância e dependência
- As respostas retardadas que se manifestam a longo prazo resultam de alterações na expressão de genes, embora os mecanismos por meio dos quais os efeitos agudos provocam tais alterações sejam, muitas vezes, pouco compreendidos
- Os efeitos terapêuticos podem basear-se nas respostas agudas (p. ex., uso de fármacos broncodilatadores para tratar asma; ver Capítulo 29) ou nas respostas tardias (p. ex., antidepressivos; ver Capítulo 48).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Alexander, S.P.H., Kelly, E., Marrion, N., et al., 2015. The Concise Guide to Pharmacology. Br. J. Pharmacol. 172, 5729–6202. (*Dados resumidos sobre uma vasta gama de receptores, canais iônicos, transportadores e enzimas, e dos fármacos que interagem com estes – o artigo tem valor como referência*)

Colquhoun, D., 2006. The quantitative analysis of drug–receptor interactions: a short history. Trends Pharmacol. Sci. 27, 149–157. (*Relato esclarecedor para os interessados nas origens de uma das ideias centrais da farmacologia*)

Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370–386. (*Descreve como entendemos atualmente que os anestésicos gerais interagem com proteínas de membrana específicas, em vez de se acumularem nos lipídios de membrana*)

Kenakin, T., 1997. Pharmacologic Analysis of Drug–Receptor Interactions, third ed. Lippincott-Raven, New York. (*Livro detalhado e útil que aborda, de modo mais profundo, a maior parte do assunto apresentado neste capítulo*)

Kenakin, T., Christopoulos, A., 2013. Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 205–216. (*Discussão detalhada das dificuldades na medição da eficácia e da tendência de agonistas*)

Neubig, R., Spedding, M., Kenakin, T., Christopoulos, A., 2003. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification: XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. Pharmacol. Rev. 55, 597–606. (*Resumo dos termos e símbolos aprovados pela IUPHAR relativos aos receptores farmacológicos – texto útil como fonte de referência*)

Rang, H.P., 2006. The receptor concept: pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), 9–16. (*Breve revisão da origem e da situação atual do conceito de receptor*)

Stephenson, R.P., 1956. A modification of receptor theory. Br. J. Pharmacol. 11, 379–393. (*Análise clássica da ação dos receptores que introduz o conceito de eficácia*)

Mecanismos receptores | Agonistas e eficácia

Bond, R.A., Ijzerman, A.P., 2006. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trends Pharmacol. Sci. 27, 92–96. (*Discussão das consequências fisiopatológicas da ativação constitutiva do receptor e do potencial terapêutico de agonistas inversos*)

Changeux, J.P., Christopoulos, A., 2016. Allosteric modulation as a unifying mechanism for receptor function and regulation. Cell 166, 1084–1102. (*Revisão extensiva descrevendo a modulação alostérica em diferentes tipos de receptor*)

De Ligt, R.A.F., Kourounakis, A.P., Ijzerman, A.P., 2000. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. Br. J. Pharmacol. 130, 1–12. (*Artigo de revisão útil que fornece muitos exemplos de receptores ativados constitutivamente e agonistas inversos, e discute a importância desses conceitos para os mecanismos mórbidos e para a descoberta de fármacos*)

Kelly, E., 2013. Efficacy and ligand bias at the □-opioid receptor. Br. J. Pharmacol. 169, 1430–1446. (*Descrição clara sobre os problemas da medição da eficácia, bem como discussão sobre um agonista tendencioso em um importante receptor*)

Kenakin, T., Christopoulos, A., 2011. Analytical pharmacology: the impact of numbers on pharmacology. Trends Pharmacol. Sci. 32, 189–196. (*Tratamento hipotético que tenta levar em consideração o conhecimento recém-adquirido sobre a função dos receptores em nível molecular*)

May, L.T., Leach, K., Sexton, P.M., Christopoulos, A., 2007. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47, 1–51. (*Revisão abrangente que descreve as características, os mecanismos e as implicações farmacológicas das interações alostéricas nos GPCR*)

[1] Se investigarmos com afinco, encontraremos exceções ao aforisma de Ehrlich – são os fármacos que agem sem se ligar a nenhum dos constituintes teciduais (p. ex., diuréticos osmóticos, purgativos osmóticos, antiácidos e agentes quelantes de metais pesados). Contudo, aquele princípio permanece verdadeiro para a maioria dos fármacos.

[2] Os efeitos colaterais “no alvo” são reações indesejadas mediadas pelo mesmo receptor do efeito clinicamente desejado, por exemplo, constipação intestinal e depressão respiratória por fármacos analgésicos opioides (ver Capítulo 43), enquanto os efeitos colaterais “fora de alvo” são mediados por um mecanismo diferente.

[3] Por este trabalho e pelo desenvolvimento de antagonistas □-adrenérgicos, com metodologia experimental similar, Sr. James Black recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1984.

[4] Às vezes, esse tipo de antagonismo é denominado não competitivo, mas esse termo é ambíguo e deve ser evitado nesse contexto.

[5] Na formulação de Stephenson, eficácia é a recíproca da ocupação necessária para produzir 50% da resposta máxima, logo $e = 25$ significa que 50% da resposta máxima ocorre com 4% de ocupação. Não existe limite superior teórico para a eficácia.

[6] Aqui usamos agora “K_A” em vez de apenas “K”, porque na próxima seção vamos considerar a situação na qual dois medicamentos, A e B, estão presentes, e lá usaremos “K_A” e “K_B” para distinguir a constante de dissociação de equilíbrio dos dois fármacos.

[7] A. V. Hill publicou essa equação pela primeira vez em 1909, quando ainda era estudante de Medicina. Langmuir, um físico-químico que trabalhava com adsorção de gases, derivou a equação de maneira independente em 1916. Posteriormente, ambos receberam prêmios Nobel. Até recentemente, essa equação era conhecida pelos farmacologistas como a equação de Langmuir, embora Hill mereça o crédito.

Como Agem os Fármacos | Aspectos Moleculares

3

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, passamos dos princípios gerais da ação dos fármacos esboçados no Capítulo 2 às moléculas que estão envolvidas no reconhecimento dos sinais químicos e em sua tradução em respostas celulares. A farmacologia molecular vem avançando rapidamente, e o novo conhecimento está mudando nossa compreensão sobre a ação dos fármacos e também abrindo muitas novas possibilidades terapêuticas, discutidas mais adiante em outros capítulos.

Em primeiro lugar, serão considerados os tipos de proteínas-alvo sobre as quais os fármacos agem. A seguir, as principais famílias de receptores e canais iônicos serão descritas. Por fim, será feita uma discussão a respeito das várias formas de conexão receptor-efetor (mecanismos de transdução de sinal), por meio das quais os receptores são acoplados à regulação da função celular. A relação entre a estrutura molecular de um receptor e sua ligação funcional a um tipo particular de sistema efetor é o tema principal. Nos próximos dois capítulos, veremos como esses eventos moleculares alteram aspectos importantes da função celular – uma base útil para a compreensão dos efeitos dos fármacos sobre organismos vivos íntegros. Estamos convictos de que a farmacologia de amanhã estará solidamente alicerçada nos avanços da biologia celular e molecular aqui discutidos.

ALVOS DE PROTEHNAS PARA A A3ГO DE FБRMACOS

Os alvos proteicos para a ação de fármacos sobre as células de mamíferos (Figura 3.1) descritos neste capítulo podem ser, no geral, divididos em:

- Receptores
- Canais iônicos
- Enzimas
- Transportadores (moléculas carregadoras).

A maioria dos fármacos importantes age sobre um ou outro desses tipos de proteína, mas existem exceções. Por exemplo, a **colchicina**, utilizada no tratamento de ataques agudos de gota (ver Capítulo 27), interage com a proteína estrutural tubulina, enquanto alguns fármacos

imunossupressores (p. ex., a **ciclosporina**, ver Capítulo 27) ligam-se a proteínas citosólicas conhecidas como imunofilinas. Anticorpos terapêuticos que agem sequestrando as citocinas (mediadores proteicos envolvidos na inflamação; ver Capítulos 5 e 27) também são usados. Alvos para fármacos quimioterapêuticos (ver Capítulos 51 a 57), em que a intenção é suprimir os microrganismos invasores ou as células cancerígenas, incluem DNA e constituintes da parede celular, assim como outras proteínas.

RECEPTORES

Os receptores (ver Figura 3.1A) são os elementos sensores no sistema de comunicações químicas que coordenam a função e as respostas de todas as diferentes células do organismo, sendo mensageiros químicos os vários hormônios, transmissores e outros mediadores discutidos na Seção 2 deste livro. Muitos fármacos terapeuticamente úteis agem como agonistas ou como antagonistas nos receptores de mediadores endógenos conhecidos. Na maior parte dos casos, o mediador endógeno foi descoberto antes – com frequência, muitos anos antes – de o receptor ter sido caracterizado farmacológica e bioquimicamente. Em alguns casos, como o dos receptores canabinoides e dos receptores opioides (ver Capítulos 20 e 43), os mediadores endógenos foram identificados mais tarde; em outros, conhecidos por *receptores órfãos* (ver adiante), o mediador permanece desconhecido, se é que existe. O sistema de defesa do hospedeiro também utiliza um conjunto de receptores (p. ex., os receptores "*Toll*") que são peritos em reconhecer fragmentos "estranhos" de bactérias e outros organismos invasores. Estes serão considerados separadamente no Capítulo 7.

CANAIS IÔNICOS

Os canais iônicos[1] são basicamente portões presentes nas membranas celulares, que, de modo seletivo, permitem a passagem de determinados íons, e que são induzidos a se abrir ou se fechar por uma variedade de mecanismos. Os *canais controlados por ligantes* e os *canais controlados por voltagem* são dois tipos importantes. O primeiro abre apenas quando uma ou mais moléculas agonistas são ligadas, e são propriamente classificados como receptores, visto que é necessária a ligação de um agonista para que sejam ativados. Os canais controlados por voltagem não são regulados por ligação de um agonista, mas por alterações no potencial transmembrana.

De modo geral, os fármacos podem alterar a função dos canais iônicos de várias maneiras:

1. Por meio da ligação à própria proteína do canal, tanto no local de ligação (*ortostérica*) do ligante quanto em outros locais (*alostérica*); ou, no caso mais simples, exemplificado pela ação dos anestésicos locais nos canais de sódio dependentes da voltagem (ver Capítulo 44), a molécula do fármaco liga-se fisicamente ao canal (Figura 3.1B) e, desse modo, bloqueia a permeabilidade aos íons. Os fármacos que se ligam a locais alostéricos no canal da proteína e que, por essa razão, alteram o sistema de abertura do canal incluem:

- **Benzodiazepínicos** (ver Capítulo 45). Esses fármacos ligam-se a uma região do complexo receptor-cloreto $GABA_A$ (um canal ativado por ligante) que é diferente do local de ligação de GABA, facilitando a abertura do canal através do neurotransmissor inibitório GABA (ver Capítulo 39)
- Fármacos vasodilatadores da classe **di-hidropiridina** (ver Capítulo 23), que inibem a abertura dos canais de cálcio tipo L (ver Capítulo 4).

2. Por uma interação indireta, envolvendo uma subunidade proteica G ativada ou outro intermediário (p. 34).
3. Por meio da alteração do nível de expressão dos canais iônicos na superfície celular. Por exemplo, a **gabapentina** reduz a incorporação de canais de cálcio do tipo N na membrana plasmática (ver Capítulo 46).

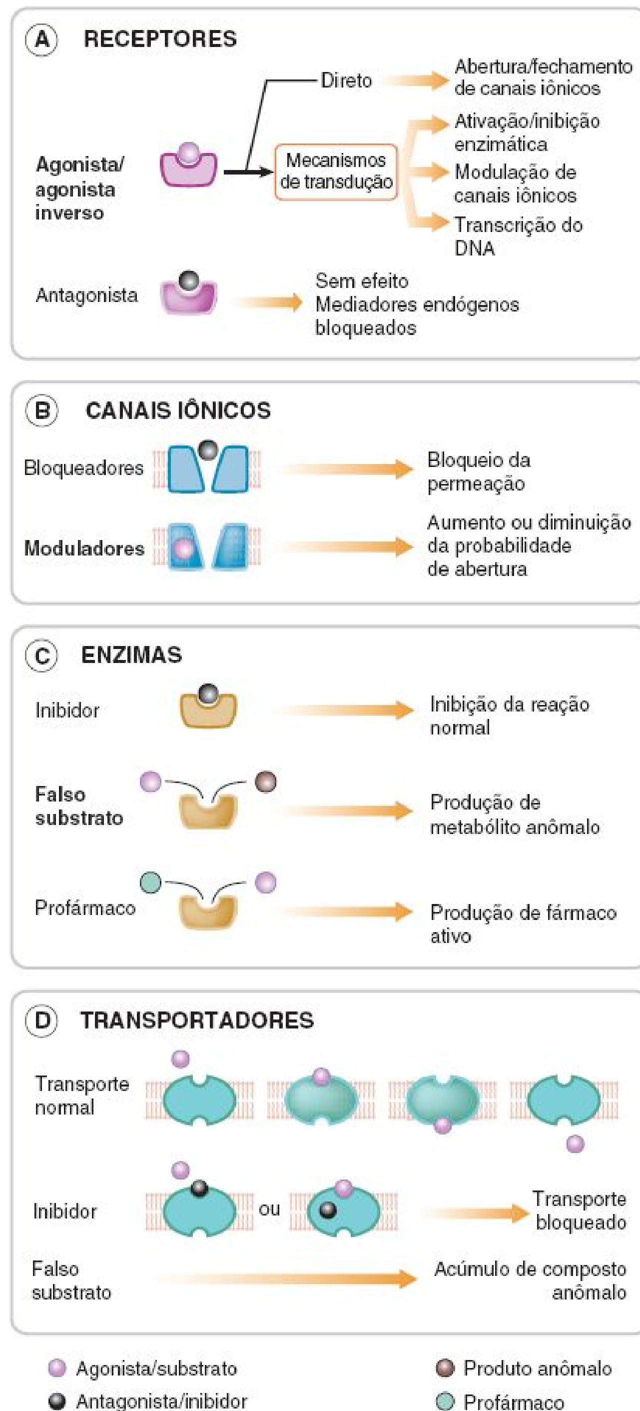


Figura 3.1 **Tipos de alvos para a ação de fármacos.**

A seguir, apresenta-se um resumo dos diferentes grupos de canais iônicos e de suas funções.

ENZIMAS

Vários fármacos têm como alvo enzimas (Figura 3.1C). Com frequência, a molécula do fármaco é um substrato análogo que age como um inibidor competitivo da enzima (p. ex., o **captopril**, agindo sobre a enzima conversora de angiotensina; ver Capítulo 23); em outros casos, a ligação é irreversível e não competitiva (p. ex., o **ácido acetilsalicílico**, agindo na ciclo-oxigenase; ver Capítulo 27). Os fármacos podem também agir como falsos substratos, em que a molécula do fármaco sofre transformações químicas, dando origem a um produto anômalo que perturba a via metabólica normal. Um bom exemplo é o fármaco antineoplásico **fluoruracila**, que substitui a uracila como intermediário na biossíntese das purinas, mas não pode ser convertido em timidilato, bloqueando, assim, a síntese do DNA e impedindo a divisão celular (ver Capítulo 57).

Deve-se mencionar também que os fármacos podem exigir degradação enzimática para convertê-los, da forma inativa, um profármaco (ver Capítulo 10), para a forma ativa (p. ex., o **enalapril** é convertido em enalaprilato por esterases, que inibem a enzima de conversão da angiotensina). Além disso, como discutido no Capítulo 58, a toxicidade do fármaco frequentemente resulta da conversão enzimática da molécula do fármaco para um metabólito reativo. O **paracetamol** (ver Capítulo 27) causa dano ao fígado por esta via. No que concerne à ação primária do fármaco, é um efeito colateral indesejável, mas de enorme importância prática.

TRANSPORTADORES

Em geral, a movimentação de íons e pequenas moléculas polares orgânicas através das membranas celulares ocorre por meio dos canais ou da ação de uma proteína transportadora (Figura 3.1D), visto que as espécies permanentes são, em geral, insuficientemente lipossolúveis para penetrar nas membranas lipídicas por si mesmas. Muitos desses transportadores são conhecidos; exemplos de alguns com importância farmacológica em particular incluem aqueles responsáveis pelo transporte de íons e muitas moléculas orgânicas pelo túbulo renal, pelo epitélio intestinal e pela barreira hematencefálica, o transporte de Na^+ e Ca^{2+} para fora das células e a captação dos precursores de neurotransmissores (como a colina) ou dos próprios neurotransmissores (como as aminas e os aminoácidos) pelos terminais nervosos, bem como o transporte de moléculas de fármacos e seus metabólitos através de membranas celulares e barreiras epiteliais. Haverá mais discussões a respeito de transportadores nos próximos capítulos.

Em muitos casos, a hidrólise do ATP fornece a energia necessária para o transporte de substâncias contra seu gradiente eletroquímico. Tais proteínas transportadoras incluem um local para ligação de ATP distinto e são denominadas transportadores ABC (cassete de ligação de ATP). Exemplos importantes incluem a bomba de sódio (Na^+-K^+-ATPase; ver Capítulo 4) e os transportadores de *resistência a múltiplos fármacos* (RMF), que ejetam fármacos citotóxicos de células cancerígenas e microbianas, conferindo resistência a esses agentes terapêuticos (ver Capítulo 57). Em outros casos, incluindo os transportadores neurotransmissores, o transporte de moléculas orgânicas está associado ao transporte de íons (geralmente Na^+), ambos na mesma direção (*simporte*) ou na direção oposta (*antiporte*), e, portanto, se baseia no gradiente eletroquímico de Na^+ gerado pela bomba de sódio

dependente de ATP. As proteínas transportadoras incorporam um local de reconhecimento que as torna específicas para uma espécie particular a ser transportada, e esses locais de reconhecimento também podem ser alvos para fármacos cujo efeito é bloquear o sistema de transporte (p. ex., a cocaína bloqueia a captação de neurotransmissores de monoamina em terminais nervosos; ver Capítulo 49).

A importância dos transportadores como fonte de variação individual nas características farmacocinéticas de diferentes fármacos é cada vez mais reconhecida (ver Capítulo 11).

PROTEHNAS RECEPTORAS

CLONAGEM DE RECEPTORES

Nos anos 1970, a farmacologia entrou em uma nova fase quando os receptores, que, até então, haviam sido entidades teóricas, começaram a emergir como realidades bioquímicas como resultado do desenvolvimento das técnicas de marcação (ver Capítulo 2), que tornaram possível extrair e purificar o material do receptor.

Uma vez que as proteínas receptoras foram isoladas e purificadas, foi possível analisar a sequência de aminoácidos de um pequeno trecho, permitindo que a sequência básica do mRNA fosse deduzida e que um DNA completo fosse isolado, por métodos de clonagem convencionais, a começar de uma biblioteca de DNAc obtida de um tecido-fonte rico no receptor de interesse. Os primeiros clones de receptor foram obtidos dessa maneira. Mais tarde, foram amplamente usadas a clonagem por expressão e, com a sequenciação de todo o genoma humano de várias espécies, incluindo o ser humano, também as estratégias de clonagem com base na homologia de sequências, que não requerem isolamento e purificação prévios da proteína receptora. Assim, atualmente, algumas centenas de receptores de todas as quatro famílias estruturais (ver Figura 3.3) foram clonadas. Os dados da sequência assim obtidos revelaram muitas variantes moleculares (subtipos) de receptores conhecidos que não tinham sido evidenciados a partir de estudos farmacológicos (IUPHAR/BPS, *Guia de Farmacologia*). Muito continua por ser descoberto sobre o significado farmacológico, funcional e clínico deste abundante polimorfismo molecular. Espera-se, no entanto, que tais variações sejam responsáveis por parte da variabilidade entre indivíduos em resposta a agentes terapêuticos (ver Capítulo 12).

Os ligantes endógenos de muitos desses novos receptores identificados pela clonagem genética permanecem desconhecidos até então, sendo descritos como “receptores órfãos”.[2] A identificação de ligantes para esses presumidos receptores é, em geral, difícil. Cada vez existem mais exemplos (p. ex., receptores de ácidos graxos livres) em que ligantes endógenos importantes foram vinculados a receptores até então órfãos. Há certo otimismo de que irão surgir novos agentes terapêuticos cujo alvo seja esse grupo de receptores órfãos.

Muitas informações foram obtidas pela introdução, em linhagens celulares, do DNA clonado que codifica os receptores individuais, produzindo, assim, células capazes de expressar os receptores importados de forma funcional. Tais células manipuladas permitem um controle muito mais preciso dos receptores expressos do que seria possível com células naturais ou tecidos intactos, e a técnica é amplamente utilizada para estudar as características

farmacológicas e de ligação dos receptores clonados. Os receptores humanos expressados, que, em geral, diferem em sequência e nas propriedades farmacológicas de seus correspondentes em animais, podem ser estudados dessa maneira.

Obter cristais de uma proteína permite a análise de sua estrutura em alta resolução por meio de técnicas de difração de raios X, mas, infelizmente, como muitos receptores são normalmente inseridos em lipídios de membrana, estes têm sido até recentemente difíceis de cristalizar. Boa parte da informação obtida está relacionada com a forma como os ligantes se unem aos receptores, mas agora estamos começando a aprender mais sobre as mudanças conformacionais dos receptores induzidas pelos agonistas e de como tem início a cascata de sinalização.

Agora que os genes foram perfeitamente identificados, passou-se a enfatizar a caracterização farmacológica dos receptores e a definição de suas características moleculares e funções fisiológicas.

TIPOS DE RECEPTOR

Os receptores evocam muitos tipos diferentes de efeitos celulares. Alguns deles são muito rápidos, como aqueles envolvidos na transmissão sináptica rápida, operando dentro de milissegundos, enquanto outros efeitos mediados por receptor, como muitos dos produzidos pelo hormônio da tireoide ou por vários hormônios esteroides, ocorrem dentro de algumas horas ou dias. Existem muitos exemplos de escalas de tempo intermediárias – as catecolaminas, por exemplo, costumam agir em questão de segundos, enquanto muitos peptídios levam mais tempo para produzir seus efeitos. De forma não surpreendente, muitos tipos diferentes de vínculos entre a ocupação do receptor e a subsequente resposta estão envolvidos. Com base na estrutura molecular e na natureza desse vínculo (o mecanismo de transdução), podemos distinguir quatro tipos de receptores, ou superfamílias (Figuras 3.2 e 3.3 e Tabela 3.1).

- Tipo 1: **canais iônicos controlados por ligantes** (também conhecidos como receptores **ionotrópicos**).[3] A cadeia de descobertas que culminou com a caracterização molecular desses receptores foi descrita por Halliwell (2007). Tipicamente, esses são os receptores nos quais os neurotransmissores rápidos agem (ver Tabela 3.1)
- Tipo 2: **receptores acoplados à proteína G** (GPCR). São também conhecidos como **receptores metabotrópicos** ou **receptores heptaelicoidais** (7-TM, serpentina ou hepta-helicoidais). São receptores de membrana que estão acoplados a sistemas efetores intracelulares principalmente por uma proteína G (p. 32). Constituem a maior família[4] e incluem receptores para vários hormônios e transmissores lentos (ver Tabela 3.1)
- Tipo 3: **receptores relacionados e ligados a quinases**. Este é um grande e heterogêneo grupo de receptores de membrana que respondem principalmente aos mediadores proteicos. Apresentam um domínio extracelular de ligação de

ligante conectado a um domínio intracelular por uma hélice única transmembrana. Em muitos casos, o domínio intracelular tem natureza enzimática (com atividade proteinoquinase ou guanilil ciclase). Alguns não têm atividade enzimática própria, mas ligam-se a enzimas efetoras intracelulares através da sua ligação de proteínas adaptadoras. Exemplos destes últimos tipos de receptores incluem receptores de citocinas (p. ex., receptores do fator de necrose tumoral [TNF]) e receptores de reconhecimento de padrões (PRR) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) ou padrões moleculares associados ao dano/perigo (DAMP) que estimulam a rede de defesa do sistema imunológico inato (ver Capítulo 7). Os receptores PRR incluem a superfície celular dos receptores *Toll-like* (TLR), e receptores citoplasmáticos, como receptores tipo RIG-I (RLR) e receptores *NOD-like* (NLR). Todos esses receptores imunes sinalizam os seus efeitos intracelulares por intermédio de proteínas adaptadoras e quinases para alterar a transcrição da célula de forma a induzir a resposta imune correta necessária para lutar contra qualquer invasor patogênico

- Tipo 4: **receptores nucleares**. São receptores que regulam a transcrição gênica.[5] Os receptores desse tipo também reconhecem muitas moléculas estranhas, induzindo a expressão de enzimas que os metabolizam.

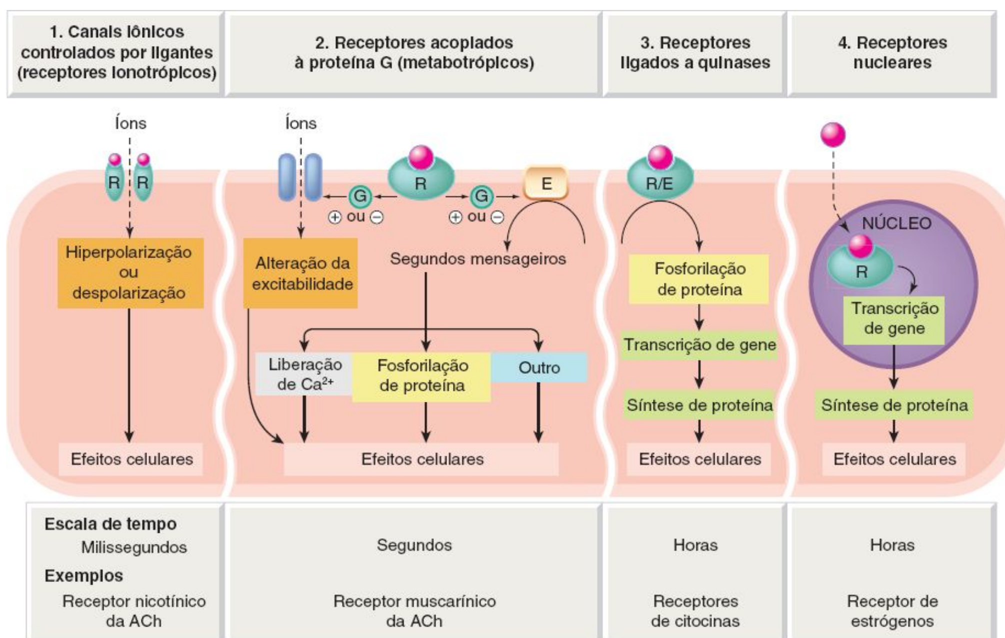


Figura 3.2 **Tipos de relação entre receptor e efetor.** *ACh*, acetilcolina; *E*, enzima; *G*, proteína G; *R*, receptor.

Tabela 3.1 **Os quatro tipos principais de receptores.**

	Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes	Tipo 2: receptores acoplados à proteína G	Tipo 3: receptores ligados a quinases	Tipo 4: receptores nucleares
Localização	Membrana	Membrana	Membrana	Intracelular
Efetor	Canal iônico	Canal ou enzima	Proteinoquinase	Transcrição gênica
Acoplamento	Direto	Proteína G ou arrestina	Direto	Via DNA
Exemplos	Receptor nicotínico da acetilcolina, receptor $GABA_A$	Receptor muscarínico da acetilcolina, adrenorreceptores	Insulina, fatores de crescimento, receptores de citocinas	Receptores de esteroides
Estrutura	Organização oligomérica de subunidades circundando um poro central	Estrutura monomérica ou oligomérica compreendendo sete hélices transmembrana com um domínio intracelular acoplador de proteína G	Hélice transmembrana única ligando o domínio extracelular do receptor ao domínio da quinase	Estrutura monomérica com domínios de ligação ao receptor e domínios de ligação ao DNA

ESTRUTURA MOLECULAR DOS RECEPTORES

A organização molecular de membros típicos de cada uma dessas quatro superfamílias de receptores é mostrada na Figura 3.3. Embora receptores individuais mostrem uma considerável variação da sequência em regiões particulares, e os comprimentos dos principais domínios intracelulares e extracelulares também variem entre os membros da mesma família, os modelos estruturais gerais e as vias de transdução de sinal associadas são muito consistentes. A percepção de que apenas quatro superfamílias principais de receptores fornecem uma base sólida para se interpretar o complexo conjunto de informações sobre os efeitos de uma grande proporção dos fármacos até agora estudada foi um dos mais animadores desenvolvimentos na farmacologia moderna.

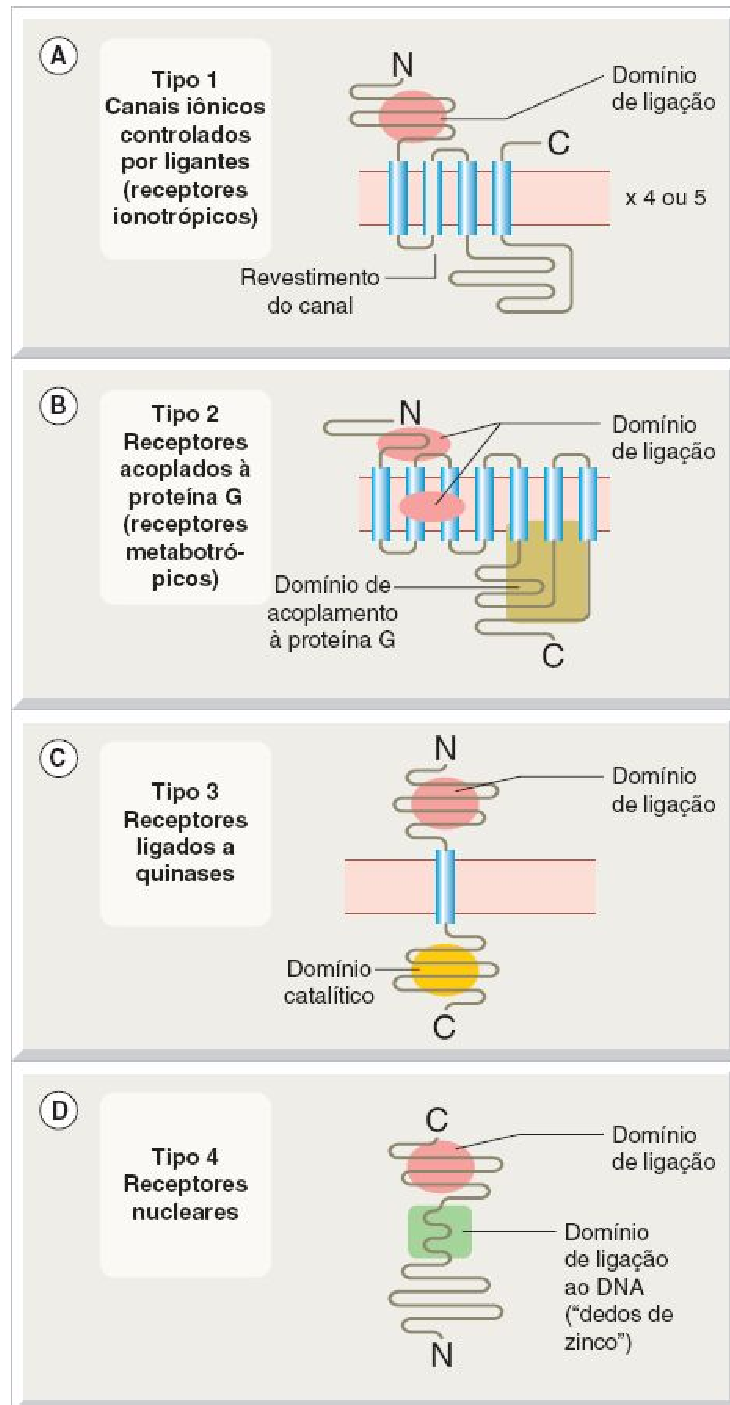


Figura 3.3 **Estrutura geral de quatro famílias de receptores.** Os segmentos retangulares representam regiões hidrofóbicas α-helicoidais da proteína compreendendo aproximadamente 20 aminoácidos, que formam os domínios transmembrana dos receptores. As áreas sombreadas em rosa ilustram a região dos domínios ortostáticos de ligação de ligantes. **A.** Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes. O exemplo aqui ilustrado apresenta a estrutura da subunidade do receptor nicotínico de acetilcolina. A estrutura da subunidade de outros canais iônicos operados por ligantes é apresentada na Figura 3.5. Muitos canais iônicos controlados por ligantes compreendem quatro ou cinco subunidades do tipo mostrado, e o complexo inteiro

contém 16 a 20 segmentos transmembrana circundando um canal iônico central. **B.** Tipo 2: receptores acoplados à proteína G (GPCR). Os dois domínios de ligação de ligantes mostrados ilustram a posição dos domínios ortostáticos de ligação a ligantes em diferentes tipos de GPCR, em que seria apenas um em cada GPCR. **C.** Tipo 3: receptores ligados a quinases. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento incorpora o domínio de ligação ao ligante e o domínio enzimático (quinase) na mesma molécula, como aqui mostrado, enquanto os receptores de citocinas não contêm um domínio de quinase intracelular, mas se relacionam com moléculas de quinases citosólicas. Outras variantes estruturais também existem. **D.** Tipo 4: receptores nucleares que controlam a transcrição de genes.

Heterogeneidade e subtipos de receptores

Considerando determinada família de receptores, geralmente ocorrem muitas variedades moleculares, ou subtipos, com uma arquitetura similar, mas com diferenças significativas em suas sequências e, frequentemente, também em suas propriedades farmacológicas.[6] Os receptores nicotínicos de acetilcolina são típicos nesse aspecto; subtipos distintos ocorrem em diferentes regiões do encéfalo (ver Tabela 40.2), e estes diferem do receptor do músculo. Algumas das diferenças farmacológicas conhecidas (p. ex., sensibilidade a agentes bloqueadores) entre os receptores de acetilcolina do músculo e do encéfalo se correlacionam com diferenças específicas na sequência; no entanto, até onde se sabe, todos os receptores nicotínicos da acetilcolina respondem ao mesmo mediador fisiológico e produzem o mesmo tipo de resposta sináptica. Assim, ainda é um enigma o motivo de tantas variantes terem surgido.

> ▼ Boa parte das variações na sequência que levam à diversidade dos receptores aparece no nível genômico, ou seja, diferentes genes dão origem a subtipos distintos de receptor. Uma variação adicional decorre de um *splicing* alternativo do mRNA, que significa que um único gene pode dar origem a mais de uma isoforma de receptor. Depois da tradução do DNA genômico, o mRNA normalmente contém regiões não codificantes (íntrons) que são removidas pelo *splicing* do mRNA antes de a mensagem ser traduzida em proteína. Dependendo da localização dos pontos de *splicing*, este pode resultar na inclusão ou deleção de uma ou mais regiões codificantes do mRNA, o que origina formas longas ou curtas da proteína. Essa é uma importante fonte de variação, particularmente para os GPCR, que produzem receptores com características de ligação distintas e diferentes mecanismos de transdução de sinal, embora sua relevância farmacológica ainda esteja por ser esclarecida. Outro processo que pode produzir receptores diferentes, mas vindos do mesmo gene, é a edição do mRNA, que envolve a substituição anômala de uma base no mRNA por outra, e, como tal, potencialmente uma pequena variação na sequência de aminoácidos do receptor expresso.

Essa heterogeneidade molecular é uma característica de todos os tipos de receptores – na verdade, das proteínas funcionais em geral. Novos subtipos e isoformas de receptores

continuam sendo descobertos, e atualizações regulares do catálogo são disponibilizadas (www.guidetopharmacology.org). Os problemas de classificação, nomenclatura e taxonomia resultantes desse acúmulo de dados foram mencionados anteriormente.

A seguir, serão descritas as características de cada uma das quatro superfamílias de receptores.

TIPO 1 | CANAIS IÔNICOS ATIVADOS POR LIGANTES

O receptor nicotínico de acetilcolina, encontrado na junção neuromuscular esquelética (ver Capítulo 14), nos gânglios autônomos (ver Capítulo 14) e no cérebro (ver Capítulo 40), é um exemplo típico de um canal iônico controlado por ligante, conhecido como receptores de *Cys-loop* (assim chamados por terem em sua estrutura um grande domínio intracelular entre os domínios transmembrana 3 e 4 contendo múltiplos resíduos de cistina [ver Figura 3.3A]). Outros deste tipo incluem os receptores $GABA_A$ e glicina (ver Capítulo 39), bem como o receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3 ($5\text{-}HT_3$; ver Capítulos 16 e 40). Existem outros tipos de canais iônicos dependentes de ligantes – sendo eles os receptores ionotrópicos de glutamato (ver Capítulo 39) e receptores purinérgicos P2X (ver Capítulos 17 e 40), que diferem em vários aspectos dos receptores nicotínicos de acetilcolina (ver Figura 3.5). Além dos canais iônicos dependentes de ligantes encontrados na membrana celular que medeiam a transmissão sináptica rápida, também existem canais iônicos dependentes de ligantes intracelulares – designadamente o inositol trifosfato (IP_3) e os receptores de rianodina (ver Capítulo 4), que liberam Ca^{2+} das reservas intracelulares.

Estrutura molecular

Os canais iônicos ativados por ligantes têm traços estruturais em comum com outros canais iônicos, descritos na página 46. O receptor nicotínico da acetilcolina clonado do raio elétrico Torpedo (Figura 3.4)[7] consiste em uma estrutura pentamérica de diferentes subunidades, das quais existem quatro tipos, denominados α, β, γ e δ, cada um com peso molecular (M_r) de 40 a 58 kDa. As subunidades mostram marcante homologia na sequência, e cada uma delas contém quatro α-hélices que atravessam a membrana, nela inseridas, como mostrado na Figura 3.4B. A estrutura pentamérica (α_2, β, γ, δ) contém dois pontos de ligação para a acetilcolina, cada um na interface entre uma das duas subunidades α e sua vizinha. Ambos devem ligar-se a moléculas de acetilcolina para que o receptor seja ativado. A Figura 3.4B mostra a estrutura do receptor. Cada subunidade atravessa a membrana quatro vezes, de modo que o canal compreende não menos de 20 hélices que atravessam a membrana circundando um poro central.

▼ Uma das hélices transmembrana (M_2) de cada uma das cinco subunidades forma o revestimento do canal iônico (ver Figura 3.4). As cinco hélices M_2 que formam o poro são deformadas para dentro, a meio caminho da espessura da membrana, formando uma constrição. Quando as moléculas de acetilcolina se ligam, ocorre uma alteração conformacional na parte extracelular do receptor

que torce as subunidades α, fazendo com que os segmentos M_2 abaulados se afastem uns dos outros, promovendo, assim, a abertura do canal. A borda do canal contém uma série de resíduos aniônicos, o que torna o canal seletivamente permeável a cátions (inicialmente, NA^+ e K^+, embora alguns tipos de receptores nicotínicos também sejam permeáveis ao Ca^{2+}).

O uso de mutagênese direcionada ao local, que permite que pequenas regiões ou resíduos únicos da sequência de aminoácidos sejam alterados, mostrou que a mutação de um resíduo crítico na hélice M_2 modifica o canal, passando de permeável para cátions (portanto, excitatório no contexto da função sináptica) para permeável para ânions (típico de receptores para transmissores inibitórios, como, por exemplo, GABA e glicina). Outras mutações afetam propriedades como o mecanismo de comporta e a dessensibilização de canais controlados por ligantes.

Outros canais iônicos ativados por ligantes, como os receptores do glutamato (ver Capítulo 39) e os receptores P2X (ver Capítulos 17 e 40), cujas estruturas são apresentadas na Figura 3.5, têm uma arquitetura diferente. Os receptores ionotrópicos do glutamato são tetraméricos, e o poro é constituído a partir de alças, em vez de hélices transmembranares, em comum com muitos outros canais iônicos (não ativados por ligantes) (ver Figura 3.20). Os receptores P2X são triméricos e cada subunidade tem apenas dois domínios transmembranares (North, 2002). O receptor nicotínico e outros receptores de cistina são pentâmeros com dois locais de ligação para o agonista em cada receptor. A ligação de uma molécula agonista aumenta a afinidade de ligação no outro local (cooperação positiva), e ambos os locais têm de ser ocupados para que o receptor seja ativado e o canal se abra. Alguns receptores ionotrópicos do glutamato contêm até quatro locais de ligação ao agonista, e os receptores P2X contêm três, mas, aparentemente, são abertos quando duas moléculas agonistas se ligam. Mais uma vez, verificamos que o modelo de ativação dos receptores apresentados na Figura 2.1 é uma simplificação excessiva, pois só considera a ligação de uma molécula agonista para se produzir uma resposta. São necessários outros modelos matemáticos mais complexos no caso das ligações de duas ou mais moléculas agonistas (Colquhoun, 2006).

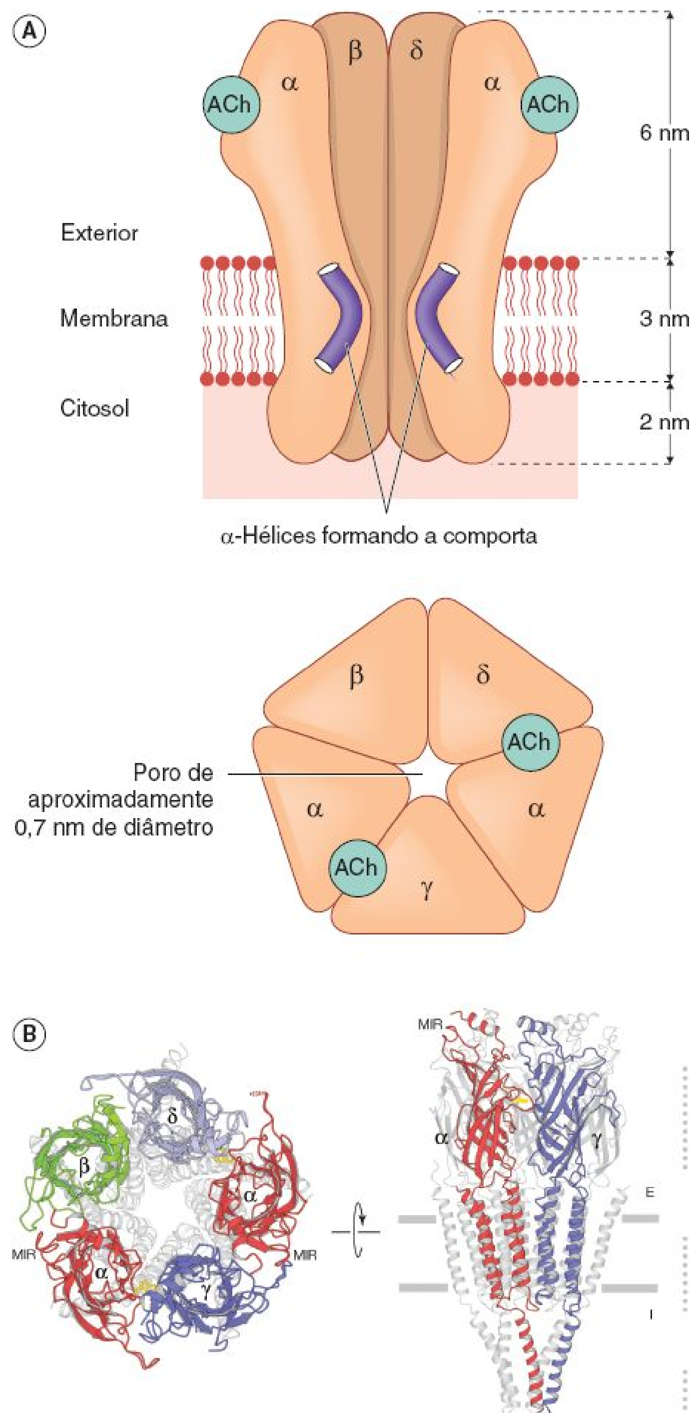


Figura 3.4 **Estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina (um típico canal iônico controlado por ligante). A.** Diagrama esquemático em visão lateral (*acima*) e transversal (*abaixo*). As cinco subunidades do receptor (α_2, β, γ, δ) formam um agregado que circunda um poro transmembrana central, cujo revestimento é formado pelos segmentos helicoidais M_2 de cada subunidade. Esses segmentos contêm predomínio de aminoácidos carregados negativamente, o que torna o poro seletivo para cátions. Existem dois pontos de ligação para acetilcolina na porção extracelular do receptor, na interface entre a subunidade α e as subunidades adjacentes. Quando ocorre a ligação com a acetilcolina, as α-hélices entortadas se

endireitam ou giram e se afastam, abrindo, assim, o poro do canal. **B.** Imagem de alta resolução que apresenta um esquema revisto dos domínios intracelulares. (Painel [**A**] com base em Unwin N, 1993. Nicotinic acetylcholine receptor at 9Å resolution. J. Mol. Biol. 229, 1101-1124, e Unwin N, 1995. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. Nature 373, 37-43; painel [**B**] reproduzido, com autorização, de Unwin N, 2005. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. J. Mol. Biol. 346(4), 967-989.)

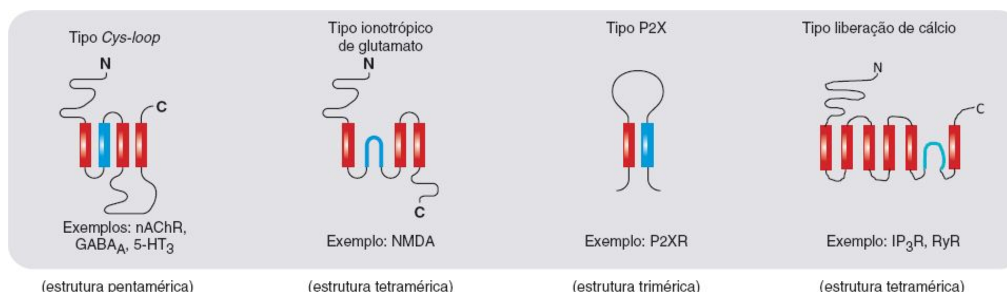


Figura 3.5 **Arquitetura molecular dos canais iônicos ativados por ligantes.** Os *retângulos vermelhos* e *azuis* representam as α-hélices transmembranares, e os *grampos azuis* representam as regiões de formação dos poros *P loop*. Os receptores *Cys-loop* são pentaméricos. *5-HT*$_3$, receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3; *GABA*$_A$, receptor GABA tipo A; *IP*$_3$*R*, receptor do inositol trifosfato; *nAChR*, receptor nicotínico de acetilcolina; *NMDA*, receptor *N*-metil-D-aspartato; *P2XR*, receptor de purina P2X; *RyR*, receptor de rianodina.

Mecanismo de comporta

Os receptores desse tipo controlam os eventos sinápticos mais rápidos do sistema nervoso, nos quais um neurotransmissor age na membrana pós-sináptica de um nervo ou célula muscular e aumenta, de modo transitório, sua permeabilidade para certos íons. A maior parte dos neurotransmissores excitatórios, como a acetilcolina na junção neuromuscular (ver Capítulo 14) ou o glutamato no sistema nervoso central (ver Capítulo 39), provoca aumento na permeabilidade ao Na^+ e K^+ e, em alguns casos, permeabilidade ao Ca^{2+}. Nas membranas com potencial negativo, esse efeito resulta em uma corrente de entrada que se deve, principalmente, ao Na^+, despolarizando a célula e aumentando a probabilidade de gerar um potencial de ação. A ação do transmissor alcança seu pico em uma fração de milissegundo e, em geral, decai no intervalo de poucos milissegundos. A velocidade abrupta dessa resposta significa que o acoplamento entre o receptor e o canal iônico é direto, e a estrutura molecular do complexo receptor-canal (anteriormente) está de acordo com isso. Em contraste com outras famílias de receptores, não há etapas bioquímicas intermediárias envolvidas no processo de transdução.

▼ A *técnica patch clamp*, desenvolvida por Neher e Sakmann, permite a medição direta da passagem de correntes elétricas diminutas através de um único canal iônico (Figura 3.6). A técnica *patch clamp* permite que se obtenha uma visão, rara na biologia, do comportamento fisiológico em tempo real das proteínas individuais, e tem disponibilizado novas perspectivas das reações e

das características de permeabilidade tanto dos canais ativados por ligantes como dos canais dependentes de voltagem. A magnitude da condutância de um único canal confirma que a permeação ocorre por um poro físico através da membrana, porque o fluxo de íons é muito grande (cerca de 10^7 íons por segundo) para ser compatível com um mecanismo transportador. A condutância do canal produzida por diferentes agonistas é a mesma, enquanto o tempo de vida médio do canal varia. O esquema da interação ligante-receptor apresentado no Capítulo 2 é um modelo útil do sistema de funcionamento do canal iônico. A conformação R*, representando o estado aberto do canal iônico, supostamente é a mesma para todos os agonistas, o que explica a observação de que a condutância do canal não varia. Cineticamente, o tempo médio de abertura é determinado principalmente pela constante de velocidade de fechamento, α, e esta varia de um fármaco a outro. Como explicado no Capítulo 2 (ver Figura 2.1), um agonista de alta eficácia que ativa uma grande proporção de receptores por ele ocupados é caracterizado por $\beta/\alpha \gg 1$, enquanto para um fármaco de baixa eficácia, β/α tem um valor menor.

No caso de alguns canais iônicos operados por ligantes, a situação é mais complicada, pois agonistas diferentes podem causar a abertura de canais específicos a um ou mais níveis de condutância distintos (Figura 3.6B). Isso implica a existência de mais do que uma conformação R*. Para além disso, a dessensibilização dos canais iônicos operados por ligantes (ver Capítulo 2) também implica um ou mais estados conformacionais adicionais induzidos por agonistas. Essas descobertas exigem mais aperfeiçoamento do modelo simples em que um único estado, R*, é representado, e são um bom exemplo da forma como o comportamento atual dos receptores torna nossos modelos teóricos um pouco esgotados.

Canais iônicos regulados por ligantes 

- São chamados às vezes de receptores ionotrópicos
- Estão envolvidos principalmente na transmissão sináptica rápida
- Existem várias famílias estruturais, sendo a mais comum a organização heteromérica de quatro ou cinco subunidades, com hélices transmembrana dispostas em torno de um canal central aquoso
- A ligação do ligante e a abertura do canal ocorrem em uma escala de tempo de milissegundos
- Os exemplos incluem os receptores nicotínicos da acetilcolina, do GABA tipo A (GABAA), receptores de glutamato (p. ex., receptor do N-metil-D-aspartato [NMDA]) e de ATP (P2X).

TIPO 2 | RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEHNA G

Os GPCR constituem a classe única mais comum de alvos para farmácos terapêuticos. A família GPCR engloba muitos dos receptores que são familiares aos farmacologistas, como AChR muscarínicos, adrenorreceptores, receptores de dopamina, receptores 5-HT (serotonina), receptores para muitos peptídios, receptores de purinas e muitos outros, incluindo os quimiorreceptores envolvidos no olfato e na detecção de feromônios, e também muitos receptores "órfãos" (Fredriksson e Schiöth, 2005). Para a maioria deles, os estudos farmacológicos e moleculares revelaram a existência de vários subtipos. Todos apresentam uma estrutura hepta-helicoidal (Figura 3.3B).

Muitos neurotransmissores, exceto os peptídios, podem interagir tanto com os GPCR quanto com os canais ativados por ligantes, permitindo que a mesma molécula produza (através dos canais iônicos ativados por ligantes) efeitos rápidos, mas também lentos (através dos GPCR). No entanto, os hormônios peptídicos individuais geralmente agem sobre os GPCR ou sobre os receptores ligados a quinases (ver adiante), porém raramente sobre ambos, e uma escolha semelhante se aplica a vários ligantes que atuam sobre os receptores nucleares.[8]

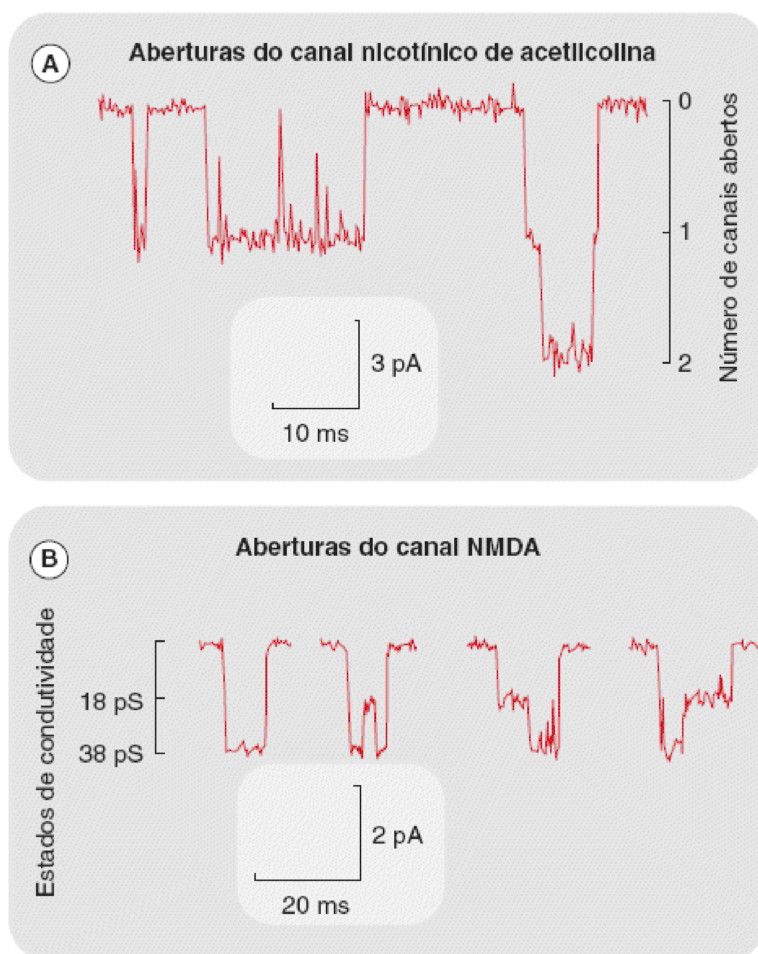


Figura 3.6 **Aberturas de canais registradas através da técnica *patch clamp.*** **A.** Canais iônicos ativados por acetilcolina na placa motora terminal da rã. A pipeta é pressionada contra a superfície da membrana com 10 mol/l ACh. Os desvios abaixo apresentam o fluxo da corrente através dos canais iônicos na zona da membrana em que foi aplicada a pipeta. No final do registro, é possível ver a abertura discreta entre os dois canais. **B.** Correntes em um único canal receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) registradas nos neurônios cerebrais na conformação exterior da parte da membrana da célula (*patch*). O NMDA foi adicionado ao exterior da parte da membrana da célula (*patch*) para ativar o canal. O canal abre-se em vários níveis de condutância. Em **B**, as aberturas no nível mais alto de condutância e os encerramentos subsequentes são lentos, indicando que um canal está aberto (não é provável que dois canais abram e fechem ao mesmo tempo), enquanto em (**A**) existem níveis discretos que indicam dois canais. (Painel [**A**] cortesia de D. Colquhoun e D.C. Ogden; painel [**B**] reproduzido, com autorização, de Cull-Candy SG e Usowicz MM, 1987. Nature 325, 525-528.)

Estrutura molecular

Em 1986, o primeiro GPCR farmacologicamente relevante, o β_2 adrenérgico (ver Capítulo 15), foi clonado. Mais tarde, a biologia molecular alcançou rapidamente a farmacologia, e com o sequenciamento do genoma humano, a sequência de aminoácidos de todos os GPCR até então identificados pelas suas propriedades farmacológicas foi revelada, assim como a estrutura de muitos novos GPCR. Mais recentemente, as dificuldades de cristalização dos GPCR foram superadas, permitindo o uso da poderosa técnica de cristalografia de raios X para estudar a estrutura molecular tridimensional desses receptores em detalhe (Figura 3.7) (Zhang *et al*., 2015). Além disso, os métodos de *docking* molecular computacional e ressonância magnética (RM) foram desenvolvidos para estudar a ligação do ligante e subsequentes alterações conformacionais associadas à ativação (Sounier *et al*., 2015). Esse fato tem levado ao conhecimento de informações importantes sobre as conformações da ligação dos antagonistas e agonistas aos receptores, bem como sobre as interações dos receptores acoplados à proteína G. A partir desses estudos, é possível aferir, com maior clareza, o mecanismo de ativação dos GPCR e os fatores determinantes na eficácia dos agonistas, bem como obter melhores bases para a concepção de novos ligantes GPCR.

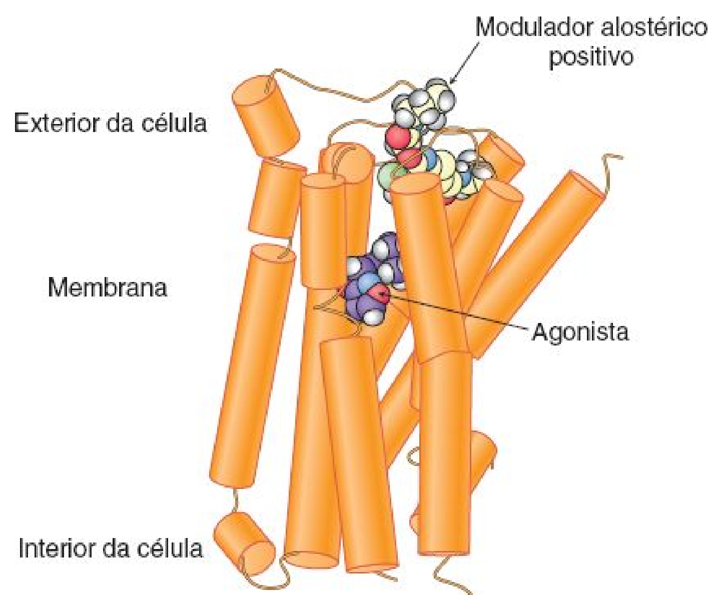


Figura 3.7 **Estrutura do receptor muscarínico M_2.** Imagem de alta resolução que apresenta a conformação do receptor muscarínico M_2 ligado a um agonista (ortostérico) e também a um modulador alostérico positivo. Os cilindros em amarelo representam os domínios transmembranares. A extensão total dos domínios N- e C-terminal e o terceiro circuito intracelular não estão representados. (Cortesia de A. Christopoulos.)

Os GPCR consistem em uma única cadeia de polipeptídios, normalmente de 350 a 400 resíduos de aminoácidos, mas, em alguns casos, atingindo 1.100 resíduos. A anatomia geral é apresentada na Figura 3.3B. Sua estrutura engloba sete α-hélices transmembranares, semelhantes às dos canais iônicos anteriormente discutidos, com um domínio N-terminal extracelular de comprimento variável e um domínio C-terminal intracelular.

Os GPCR são divididos em três classes principais – A, B e C (Tabela 3.2). Existe certa homologia de suas sequências dentro do mesmo grupo, mas pouca entre as diferentes classes. Partilham a mesma estrutura de sete segmentos transmembranares em hélice (hepta-helicoidal), mas diferem em outros aspectos, principalmente no comprimento do N-terminal extracelular e na localização do domínio de ligação do agonista. A classe A é, de longe, a maior, compreendendo a maioria dos receptores para monoaminas, neuropeptídios e quimiocinas. A classe B inclui receptores para alguns outros peptídios, como calcitonina e glucagon. A classe C é a menor; seus principais membros são os receptores metabotrópicos para glutamato e GABA e os receptores sensíveis ao Ca^{2+}.[9]

Tabela 3.2 **Principais classes de receptores acoplados à proteína G.**[a,b]

Classe	Receptores[b]	Características estruturais
A: família da rodopsina	O maior grupo. Receptores para a maioria dos neurotransmissores aminados, muitos	Cauda extracelular (N-terminal) curta. O ligante une-se a hélices transmembrana

	neuropeptídios, purinas, prostanoides, canabinoides etc.	(aminas) ou a alças extracelulares (peptídios)
B: família dos receptores de secretina/glucagon	Receptores para hormônios peptídicos, incluindo secretina, glucagon, calcitonina	Cauda extracelular intermediária incorporando o domínio de ligação ao ligante
C: família do receptor metabotrópico de glutamato/sensor de cálcio	Grupo pequeno. Receptores metabotrópicos de glutamato, receptores $GABA_B$, receptores sensíveis ao Ca^{2+}	Cauda extracelular longa incorporando o domínio de ligação ao ligante

[a]Outras classes incluem receptores acoplados à proteína G (GPCR) frisada, GPCR de adesão e receptores para feromônios.

[b]Para listas completas, consulte <www.guidetopharmacology.org>.

▼ A compreensão da função desse tipo de receptor se deve muito ao estudo de uma proteína estreitamente relacionada, a *rodopsina*, que é responsável pela transdução nos bastonetes retinianos. Essa proteína é abundante na retina, e seu estudo é muito mais fácil do que o das proteínas receptoras (que não são abundantes); é construída em um plano idêntico ao mostrado na Figura 3.3B e também produz resposta no bastonete (hiperpolarização, associada à inibição da condutância ao Na^+) através de um mecanismo envolvendo uma proteína G (p. 32; ver Figura 3.9). A diferença mais óbvia é que a resposta é produzida por um fóton, e não por uma molécula de agonista. Com efeito, a rodopsina pode ser considerada uma proteína que incorpora sua própria molécula de agonista, chamada *retinal*, a qual sofre isomerização da forma *trans* (inativa) para a forma *cis* (ativa) quando absorve um fóton.

Nas moléculas menores, tais como norepinefrina e acetilcolina, o domínio da ligação ao ligante nos receptores de classe A está inserido na fenda entre os segmentos α-helicoidais dentro da membrana (ver Figuras 3.3B e 3.7), similar ao espaço ocupado pelo retinal na molécula de rodopsina.[10] Os ligantes peptídicos, como a substância P (ver Capítulo 19), ligam-se mais superficialmente às alças extracelulares, como mostrado na Figura 3.3B. A partir de estruturas cristalinas e experimentos de mutagênese em local único, é possível mapear o domínio de ligação ao ligante desses receptores. Avanços recentes no *docking* (acoplamento molecular computacional de ligantes no sítio de ligação do receptor) tornaram possível projetar novos ligantes sintéticos com base primariamente no conhecimento da estrutura do receptor (Manglik *et al*., 2016) – um marco importante no desenvolvimento de medicamentos, que tem se fundamentado até agora principalmente na estrutura dos mediadores endógenos (como a histamina) ou alcaloides vegetais (como a morfina) para sua inspiração química.[11]

Receptores ativados por proteinase[12]

▼ Embora a ativação dos GPCR seja normalmente a consequência da ligação de um agonista difuso, também pode ser resultante da ativação por uma proteinase. Já foram identificados quatro tipos de receptores ativados por proteinase (PAR; do inglês, *protease-activated receptors;* revisados por Ramachandran *et al*., 2012). Muitas proteinases, como a trombina (uma proteinase envolvida na cascata da coagulação sanguínea; ver Capítulo 25), ativam os PAR ao removerem a extremidade da cauda N-terminal extracelular do receptor (Figura 3.8) para expor cinco ou seis resíduos N-terminais que se ligam aos domínios do receptor nas alças extracelulares, funcionando como um "agonista aprisionado". Receptores desse tipo ocorrem em vários tecidos e parecem desempenhar um papel na inflamação e em outras respostas a lesões de tecido, nas quais são liberadas proteinases teciduais. Uma molécula PAR pode ser ativada somente uma vez, porque não há como a clivagem ser revertida e, assim, é preciso ocorrer ressíntese contínua da proteína receptora. A inativação ocorre por meio de uma clivagem proteolítica que ata o ligante, ou por dessensibilização, envolvendo fosforilação (Figura 3.8), quando o receptor, então, é internalizado e degradado, sendo substituído por uma proteína recém-sintetizada.

Receptores acoplados à proteína G 

- São denominados algumas vezes receptores metabotrópicos ou receptores com sete domínios transmembrana (7-TDM)
- As estruturas compreendem sete α-hélices que atravessam a membrana
- A proteína G é uma proteína de membrana que compreende três subunidades (α, β, γ), com a subunidade a apresentando atividade GTPásica
- A proteína G interage com uma bolsa de ligação na superfície intracelular do receptor
- Quando a proteína G se liga a um receptor ocupado por um agonista, α subunidade a se liga a GTP, dissocia-se e, então, fica livre para ativar um efetor (p. ex., uma enzima de membrana). Em alguns casos, a subunidade βγ é a espécie ativadora
- A ativação do efetor termina quando ocorre a hidrólise da molécula de GTP ligada, o que permite que a subunidade a se recombine com βγ
- Existem vários tipos de proteína G, que interagem com diferentes receptores e controlam diferentes efetores
- Exemplos incluem o receptor muscarínico da acetilcolina, adrenorreceptores, receptores de neuropeptídios e de quimiocinas, e os receptores ativados por proteinase.

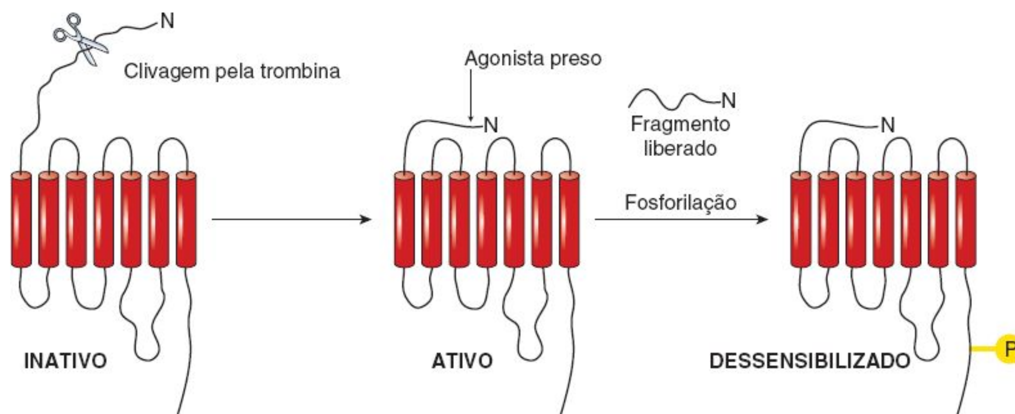


Figura 3.8 **Ativação de um receptor ativado por proteinase por clivagem do domínio extracelular N-terminal.** A inativação ocorre por fosforilação. A recuperação requer nova síntese do receptor.

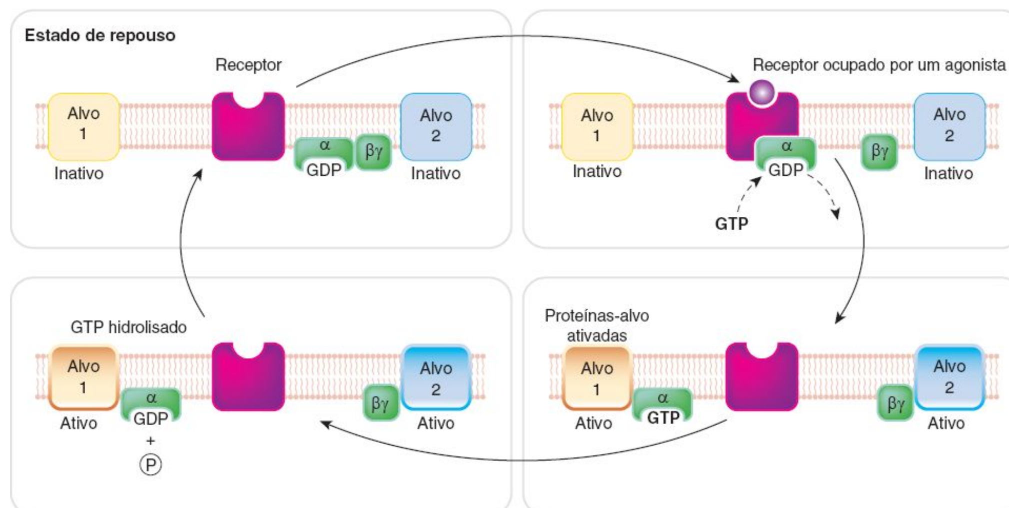


Figura 3.9 **Função da proteína G.** A proteína G consiste em três subunidades (α, β, γ) que ficam ancoradas à membrana através de resíduos de lipídios fixos. O acoplamento da subunidade α a um receptor ocupado por um agonista promove a troca do GDP ligado pelo GTP intracelular; o complexo α-GTP, então, se dissocia do receptor e do complexo βγ, interagindo com uma proteína-alvo (alvo 1, que pode ser uma enzima, como adenilato ciclase ou fosfolipase C). O complexo βγ também ativa uma proteína-alvo (alvo 2, que pode ser um canal iônico ou uma quinase). A atividade GTPase da subunidade α aumenta quando a proteína-alvo é ligada, resultando em hidrólise do GTP ligado para GDP, o que faz com que a subunidade α volte a se ligar com βγ.

Proteнnas G e sua funзro

As proteínas G englobam uma família de proteínas residentes na membrana, cuja função é responder à ativação GPCR e transmitir a mensagem dentro da célula aos sistemas efetores que geram uma resposta celular. Representam o nível de coordenação intermediária na hierarquia organizacional, intervindo entre os receptores – como diligentes oficiais atentos ao mínimo sinal de seu agente químico preferencial – e as enzimas efetoras ou canais iônicos – a brigada de soldados rasos que executam o trabalho sem precisar saber qual hormônio autorizou o processo. São as proteínas "de meio-campo", que, na realidade, foram denominadas proteínas G, devido à sua interação com os nucleotídios guanina, GTP e GDP. Para informações mais detalhadas sobre a estrutura e as funções das proteínas G, ver as revisões de Milligan e Kostenis (2006) e Oldham e Hamm (2008). As proteínas G se classificam em três subunidades: α, β e γ (Figura 3.9). Os nucleotídios guanina ligam-se à subunidade α, que tem atividade enzimática (GTPase), catalisando a conversão do GTP a GDP. As subunidades β e γ permanecem unidas na forma de um complexo βγ. A subunidade "γ" está ligada à membrana através de uma cadeia de ácidos graxos acoplada à proteína G por meio de uma reação conhecida como *prenilação.* No estado de "repouso" (Figura 3.9), a proteína G permanece como um trímero αβγ que pode, ou não, ser previamente acoplado ao receptor, com o GDP a ocupar o local na subunidade α. Quando um GPCR é ativado por um agonista, isso induz pequenas alterações nos resíduos ao redor do sítio de ligação que se traduzem em rearranjos maiores das regiões intracelulares do receptor, que abrem uma

cavidade no lado intracelular do receptor ao qual a proteína G pode se ligar, resultando em uma interação de alta afinidade das subunidades αβγ e do receptor. Essa interação ocorre dentro de 50 ms, causando a dissociação do GDP ligado e sua substituição por GTP (permuta GDP-GTP), o que, por sua vez, leva à dissociação do trímero da proteína G, liberando α-GTP das subunidades βγ; estas são as formas "ativas" da proteína G, que se difundem na membrana e podem associar-se a diversas enzimas e canais iônicos, causando a ativação do alvo (Figura 3.9). Originalmente, acreditava-se que apenas a subunidade α tinha função sinalizadora, e o complexo βγ serviria apenas como um "acompanhante" (*chaperone*) que manteria as subunidades α soltas e fora do alcance das várias proteínas efetuadoras, que, de outro modo, seriam por elas excitadas. No entanto, os complexos βγ têm suas próprias atribuições e controlam os efetores de modo muito semelhante ao das subunidades α. A associação das subunidades α ou βγ com as enzimas-alvo ou os canais pode causar ativação ou inibição, dependendo de qual proteína G esteja envolvida (Tabela 3.3). A ativação da proteína G resulta em amplificação porque um único complexo agonista-receptor pode ativar, por sua vez, várias proteínas G, e cada uma delas pode permanecer associada à sua enzima efetora por tempo suficiente para produzir muitas moléculas do composto. O composto (ver adiante) é frequentemente um "mensageiro secundário" e ocorre uma amplificação posterior antes de ser produzida a resposta celular final. A sinalização é concluída quando ocorre a hidrólise de GTP para GDP pela atividade de GTPase inerente à subunidade α. O α-GDP resultante, então, se dissocia do efetor e se religa com βγ, completando o ciclo.

▼ O que a ligação da subunidade α a uma molécula efetora faz é aumentar sua atividade de GTPase. A magnitude desse aumento é diferente para tipos distintos de efetor. Por ser a hidrólise de GTP a etapa que abole a capacidade da subunidade α de produzir seu efeito, a regulação de sua atividade de GTPase pela proteína efetora significa que a ativação do efetor tende a ser autolimitante. Para além disso, existe um grupo de cerca de 20 proteínas celulares, reguladoras de sinalização da proteína G (RGS) (revisão de Sjögren, 2017), que apresentam uma sequência que liga especificamente as subunidades α, de forma a aumentar significativamente a atividade de GTPase e, dessa forma, acelerar a hidrólise de GTP e inativar o composto. As proteínas RGS exercem, assim, efeito inibitório na sinalização de proteína G, um mecanismo que se acredita ter uma função reguladora em muitas situações.

As diferentes GPCR acoplam-se a diferentes proteínas G e, assim, produzem respostas celulares distintas. Por exemplo, os receptores muscarínicos M_2 da acetilcolina (mAChRs) e β_1 adrenérgicos, ambos os quais ocorrem nas células musculares cardíacas, produzem efeitos funcionais opostos (ver Capítulos 14 e 15). Quatro classes principais de proteína G (G_s, G_i, G_o e G_q) são de importância farmacológica (Tabela 3.3). Estas diferem principalmente quanto à subunidade α que elas contêm.[13] As proteínas G mostram seletividade no que diz respeito aos receptores e aos efetores com os quais se acoplam, tendo domínios de reconhecimento específico em sua estrutura complementar para domínios de ligação de proteína G específicos

nas moléculas receptoras e efetoras. Por exemplo, a G_s e a G_i produzem, respectivamente, estimulação e inibição da enzima *adenilato ciclase* (Figura 3.10).

Tabela 3.3 **Principais subtipos de proteína G e suas funções.**[a]

Subtipos	Efetores principais	Notas
Subunidades Gα[b]		
$G\alpha_s$	Estimula a adenilato ciclase, aumentando a formação de cAMP	Ativadas pela toxina do cólera, que bloqueia a atividade GTPase, o que impede a inativação
$G\alpha_i$	Inibe a adenilato ciclase, diminuindo a formação de cAMP	Bloqueadas por toxina *pertussis*, que impede a dissociação do complexo αβγ
$G\alpha_o$	? Efeitos limitados da subunidade α (os efeitos devem-se principalmente às subunidades βγ)	Bloqueada pela toxina *pertussis*. Ocorre principalmente no sistema nervoso
$G\alpha_q$	Ativa a fosfolipase C, aumentando a produção dos segundos mensageiros inositol trifosfato e diacilglicerol (pp. 36-38), liberando assim Ca^{2++} das reservas intracelulares e ativando a proteinoquinase C (PKC)	
$G\alpha_{12/13}$	Ativa Rho e, portanto, Rho quinase	
Subunidades Gβγ		
	Ativam canais de potássio Inibem canais de cálcio controlados por voltagem Ativam as GPCR quinases (GRK, pp. 38-39) Ativam a cascata de proteinoquinases ativadas por mitógenos Interagem com algumas formas de adenilato ciclase e com fosfolipase Cβ	Muitas isoformas de βγ identificadas, mas as funções específicas ainda não são conhecidas

[a]Esta tabela lista apenas as isoformas de maior significância farmacológica. Muitas outras foram identificadas, algumas, inclusive, têm funções no olfato, paladar, transdução visual e em outras funções fisiológicas (Offermanns, 2003).

[b]Inicialmente, os índices “s” e “i” foram usados para denotar ações estimulatórias e inibitórias sobre a adenilato ciclase, mas, subsequentemente, os termos usados, “q” e “12/13”, têm pouca lógica por trás do seu uso.

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

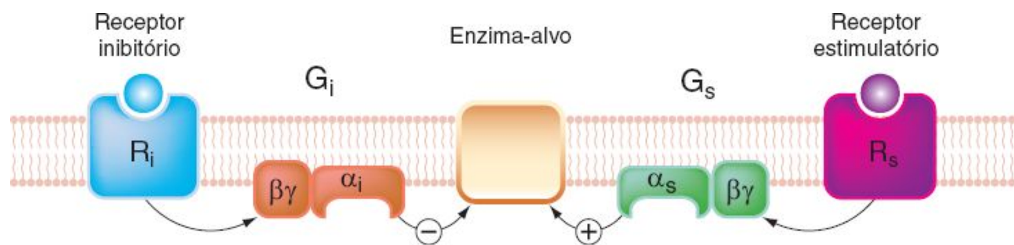


Figura 3.10 **Controle bidirecional de uma enzima-alvo como a adenilato ciclase, por G_S e G_i.** A heterogeneidade das proteínas G permite que receptores diferentes exerçam efeitos opostos em uma mesma enzima-alvo.

Uma diferença funcional que se mostrou útil como ferramenta experimental para distinguir qual tipo de proteína G está envolvido em diferentes situações diz respeito à ação de duas toxinas bacterianas: a *toxina colérica* e a *toxina pertussis* (ver Tabela 3.3). Essas toxinas, que são enzimas, catalisam uma reação de conjugação (ribosilação do ADP) na subunidade α das proteínas G. A toxina colérica age somente na G_s e causa ativação persistente. Muitos dos sintomas da cólera, como excreção excessiva de fluido pelo epitélio gastrintestinal (levando a "fezes de água de arroz"), devem-se à ativação descontrolada da adenilato ciclase. A toxina *pertussis* bloqueia especificamente a G_i e a G_o, por impedir a dissociação do trímero da proteína G. A toxina *pertussis* é liberada da bactéria *Bordetella pertussis*, que causa tosse convulsa (coqueluche). Tal como acontece com a toxina da cólera, os sintomas causados pela toxina *pertussis* estão relacionados aos seus efeitos nas proteínas G, mas, neste caso, inibindo G_i e G_o em vez de ativar G_s, e levando a mudanças na secreção do trato respiratório e a uma tosse distinta, em vez da diarreia abundante de cólera.

Alvos das proteнnas G

Os principais alvos das proteínas G, por meio dos quais os GPCR controlam diferentes aspectos da função celular (Tabela 3.3), são:

- *Adenilato ciclase*, uma enzima responsável pela formação de cAMP
- *Fosfolipase* C, enzima responsável pela formação de fosfato de inositol e diacilglicerol (DAG)
- *Canais iônicos*, particularmente os canais de cálcio e de potássio
- *Rho A/Rho quinase*, um sistema que regula a atividade das muitas vias de sinalização que controlam o crescimento, a proliferação e a motilidade celular, a contração da musculatura lisa etc.
- *Proteinoquinase ativada por mitógenos* (MAP-quinase), um sistema que controla muitas funções celulares, incluindo a divisão celular, sendo também um alvo para vários receptores ligados a quinases.

■ Sistema adenilato ciclase/cAMP

A descoberta por Sutherland *et al*. do papel do cAMP (3',5'-adenosina-monofosfato cíclico) como mediador intracelular derrubou, de uma só vez, as barreiras existentes entre a bioquímica e a farmacologia, introduzindo o conceito de segundos mensageiros na transdução do sinal. O cAMP é um nucleotídio sintetizado no interior da célula a partir do ATP, pela ação de uma enzima ligada à membrana, a adenilato ciclase. É produzido continuamente e inativado por hidrólise a 5'-AMP, por meio da ação de uma família de enzimas conhecidas como fosfodiesterases (PDE; do inglês, *phosphodiesterases*). Muitos fármacos, hormônios e neurotransmissores diferentes agem nos GPCR e produzem seus efeitos aumentando ou diminuindo a atividade catalítica da adenilato ciclase (ver Figura 3.10), elevando ou diminuindo, assim, a concentração de cAMP dentro da célula. Nas células dos mamíferos, existem dez isoformas moleculares diferentes da enzima, algumas das quais respondem seletivamente a $G\alpha_s$ ou $G\alpha_i$.

AMP cíclico regula muitos aspectos da função celular, incluindo, por exemplo, enzimas envolvidas no metabolismo energético, divisão e diferenciação celulares, transporte de íons, canais iônicos e as proteínas contráteis no músculo liso. Todos esses efeitos variados são, contudo, efetuados por um mecanismo em comum, ou seja, a ativação de proteinoquinases por cAMP (conhecida como proteinoquinase dependente de AMP cíclico) em células eucarióticas. Uma importante proteinoquinase dependente de AMP cíclico é a *proteinoquinase A* (PKA). As proteinoquinases regulam a função de muitas proteínas celulares diferentes pelo controle da fosforilação proteica. A Figura 3.11 mostra como a produção aumentada de cAMP em resposta à ativação do β-adrenorreceptor afeta as enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio e da gordura no fígado e nas células adiposas e musculares. O resultado é uma resposta coordenada, na qual a energia armazenada em forma de glicogênio e gordura se torna disponível em forma de glicose para suprir a contração muscular.

Outros exemplos de regulação pela PKA incluem a atividade aumentada dos canais de cálcio ativados por voltagem nas células do músculo cardíaco (ver Capítulo 22). A fosforilação desses canais aumenta a quantidade de Ca^{2+} que entra na célula durante o potencial de ação e, por conseguinte, aumenta a força da contração do coração.

No músculo liso, a PKA fosforila (e assim inativa) outra enzima, a *quinase da miosina de cadeia leve*, que é necessária à contração. Isso explica o relaxamento do músculo liso produzido por muitos fármacos que aumentam a produção de cAMP no músculo liso (ver Capítulo 4).

Como já mencionado, os receptores ligados à G_i, mais do que à G_s, inibem a adenilato ciclase e, assim, reduzem a formação de cAMP para elucidar respostas opostas aos receptores que ativam G_s. Os exemplos incluem certos tipos de mAChR (p. ex., o receptor M_2 do músculo cardíaco; ver Capítulo 14), os α_2-adrenorreceptores no músculo liso (ver Capítulo 15) e os receptores opioides (ver Capítulo 43). A adenilato ciclase pode ser diretamente ativada por fármacos como o **forskolin**, que está sendo utilizado experimentalmente no estudo do papel do sistema cAMP.

O AMP cíclico é hidrolisado dentro das células pelas *PDE,* uma importante e ubíqua família de enzimas. Existem 24 subtipos de PDE, dos quais alguns são mais seletivos para o cAMP, enquanto outros são mais seletivos para GMPc. A maioria é fracamente inibida por

fármacos como metilxantinas (p. ex., **teofilina** e **cafeína**; ver Capítulos 29 e 49). O **roflumilaste** (usado no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]; ver Capítulo 29) é seletivo para PDE_{4B}, expressa em células inflamatórias; a **milrinona** (um inotrópico positivo que faz o coração bater mais forte e, às vezes, é usado para tratamento sintomático em pacientes que estão aguardando transplante cardíaco; ver Capítulo 22) é seletiva para PDE_{2A}, que é expressa no músculo cardíaco; a **sildenafila** (mais conhecida como Viagra®; ver Capítulo 36) é seletiva para PDE_{5A} e, consequentemente, reforça os efeitos vasodilatadores do óxido nitroso (NO) e de fármacos que liberam NO, cujos efeitos são mediados por GMPc (ver Capítulo 21). A similaridade entre algumas ações desses fármacos com as das aminas simpatomiméticas (ver Capítulo 15) provavelmente reflete sua propriedade comum, que é a de aumentar a concentração intracelular de cAMP.

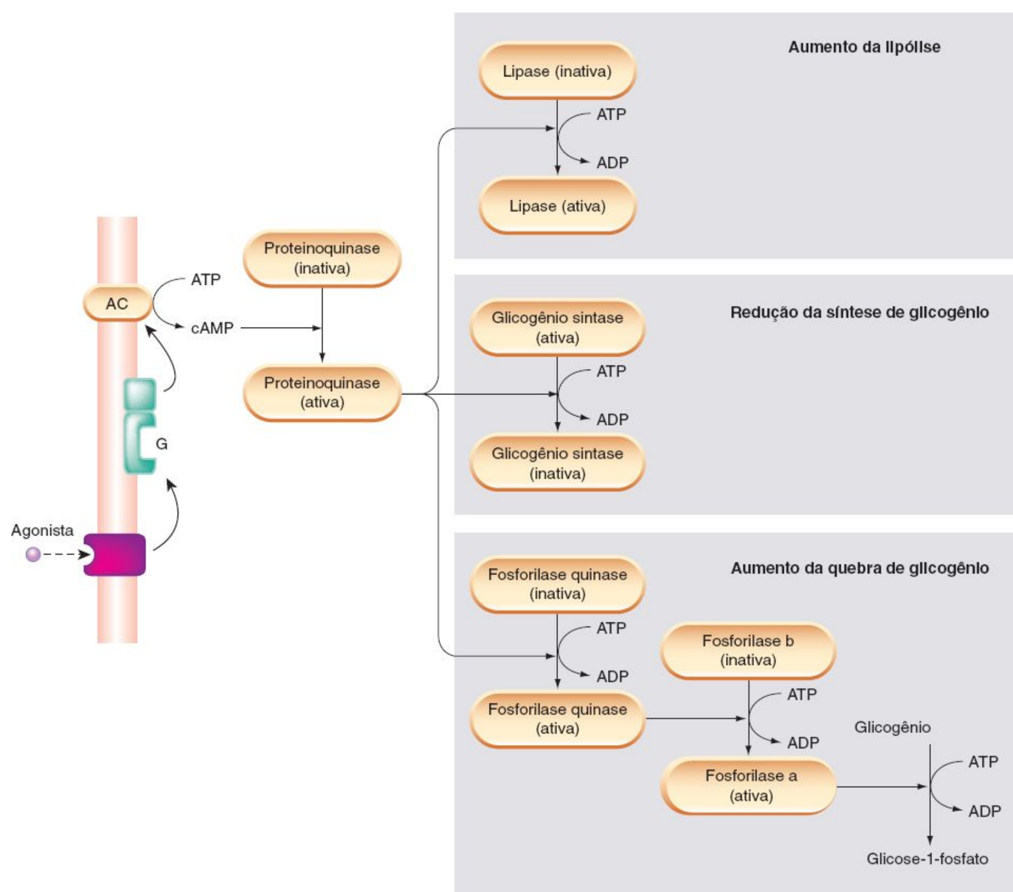


Figura 3.11 **Regulação do metabolismo energético por cAMP.** *AC*, adenilato ciclase.

■ Sistema fosfolipase C/fosfato de inositol

O sistema *fosfoinositídio*, um importante sistema intracelular de segundos mensageiros, foi descoberto nos anos 1950 por Hokin e Hokin, que estavam interessados principalmente no mecanismo de secreção de sais pelas glândulas nasais das aves marinhas. Eles constataram que a secreção era acompanhada de aumento da renovação de uma classe menor de

fosfolipídios de membrana, conhecidos como fosfoinositídios (coletivamente denominados PI [*phosphoinositides*]; Figura 3.12). Posteriormente, Michell e Berridge descobriram que muitos hormônios que produzem elevação na concentração intracelular de Ca^{2+} livre (incluindo, por exemplo, agonistas muscarínicos e agonistas de α-adrenorreceptores que agem no músculo liso e nas glândulas salivares) também aumentam a renovação de PI. Posteriormente, descobriu-se que um membro em particular da família PI, chamado fosfatidilinositol (4,5) bifosfato (PIP_2), que contém grupos adicionais de fosfato ligados ao anel inositol, desempenha um papel-chave. O PIP_2 é o substrato de uma enzima ligada à membrana, a fosfolipase Cβ (PLCβ), que efetua sua clivagem em *DAG* e *inositol (1,4,5) trifosfato* (IP_3; Figura 3.13), os quais atuam como segundos mensageiros, conforme discutido mais adiante (p. 36). A ativação da PLCβ por vários agonistas é mediada por uma proteína G (G_q; ver Tabela 3.3). Após a clivagem do PIP_2, o *status quo* é restabelecido, como mostra a Figura 3.13, sendo o DAG fosforilado destinado a formar ácido fosfatídico (PA), enquanto o IP_3 é desfosforilado e, a seguir, reacoplado ao PA, para formar PIP_2 mais uma vez.[14] O **lítio**, um agente usado em psiquiatria (ver Capítulo 48), bloqueia essa via de reciclagem (ver Figura 3.13).

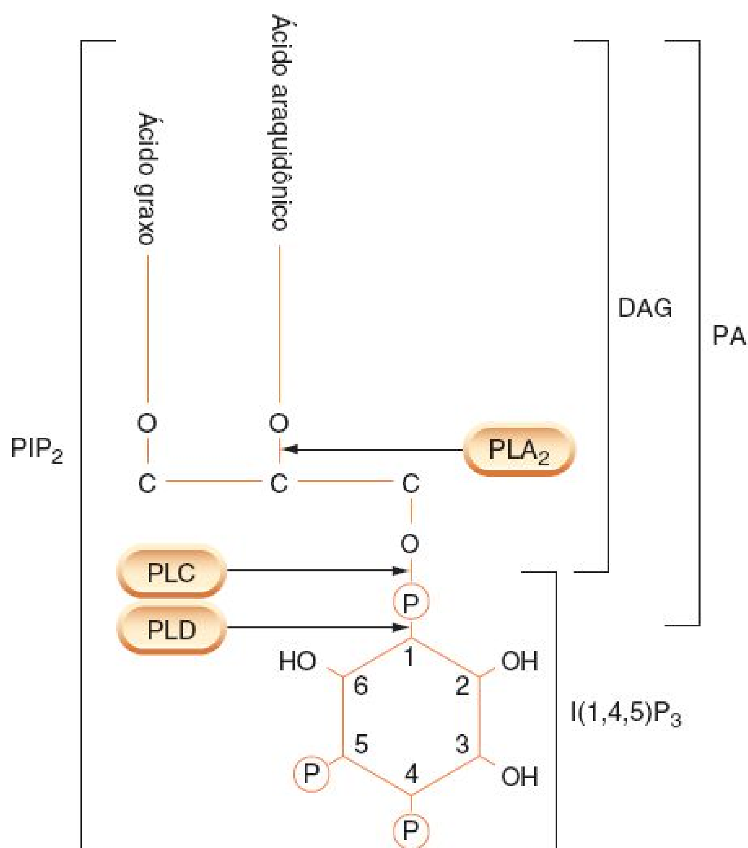


Figura 3.12 **Estrutura do fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2), mostrando pontos de clivagem por diferentes fosfolipases para produzir mediadores ativos.** A clivagem pela

fosfolipase A_2 (PLA_2) produz ácido araquidônico. A clivagem pela fosfolipase C (PLC) produz inositol trifosfato ($I(1, 4, 5)P_3$) e diacilglicerol (DAG). *PA*, ácido fosfatídico; *PLD*, fosfolipase D.

Fosfatos de inositol e cálcio intracelular

O inositol (1,4,5) trifosfato (IP_3) é um mediador hidrossolúvel que é liberado no citosol e age em um receptor específico – o receptor IP_3 –, que é um canal de cálcio controlado por ligante presente na membrana do retículo endoplasmático (ver Figura 3.5). A função principal do IP_3, descrita em mais detalhes no Capítulo 4, é controlar a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares. Como muitos efeitos de fármacos e hormônios envolvem o Ca^{2+} intracelular, essa via é particularmente importante.

Diacilglicerol e proteinoquinase C

O DAG é produzido, assim como o IP_3, sempre que ocorre hidrólise de PI induzida por receptores. O principal efeito do DAG é ativar uma proteinoquinase, a *proteinoquinase C* (PKC), que catalisa a fosforilação de várias proteínas intracelulares. O DAG, diferentemente dos fosfatos de inositol, é bastante lipofílico e se mantém na membrana. Liga-se a um ponto específico na molécula da PKC, fazendo com que a enzima migre do citosol para a membrana da célula, tornando-se, então, ativada. Existem pelo menos dez diferentes subtipos de PKC em mamíferos, com distribuições celulares distintas e que fosforilam diferentes proteínas. Vários são ativados por DAG e por níveis intracelulares elevados de Ca^{2+}, ambos produzidos pela ativação de GPCR.[15] As PKC são ativadas também por *ésteres de forbol* (compostos altamente irritantes produzidos por certas plantas, que promovem a formação de tumores) que têm sido extremamente úteis no estudo das funções da PKC. Um dos subtipos é ativado pelo mediador lipídico, o *ácido araquidônico* (ver Capítulo 18), produzido pela ação da fosfolipase A_2 sobre os fosfolipídios da membrana, de modo que também pode ocorrer a ativação da PKC por agonistas que ativam aquela enzima. As várias isoformas da PKC, como as tirosinoquinases, discutidas adiante (p. 40), agem em muitas proteínas funcionais diferentes, como canais iônicos, receptores, enzimas (incluindo outras quinases), fatores de transcrição e proteínas do citoesqueleto. A fosforilação de proteínas pelas quinases desempenha função central na transdução de sinal, regulando muitos aspectos diferentes da função celular. A conexão DAG-PKC fornece um mecanismo pelo qual os GPCR podem mobilizar esse exército de agentes controladores.

■ Canais iфnicos como alvos das proteнnas G

Outra função importante dos GPCR é o controle da função dos canais iônicos diretamente através de mecanismos que não envolvem segundos mensageiros como cAMP ou fosfatos de inositol. A interação direta do canal proteína G, através das subunidades βγ das proteínas G_i e G_o, aparenta ser um mecanismo geral para controle dos canais K^+ e Ca^{2+}. No músculo cardíaco, por exemplo, é dessa forma que mAChR aumentam a permeabilidade de K^+ (hiperpolarizando, portanto, as células e inibindo a atividade elétrica; ver Capítulo 22). Mecanismos semelhantes operam nos neurônios, em que muitos fármacos inibitórios, como,

por exemplo, os analgésicos opioides, reduzem a excitabilidade ao abrirem determinados canais K^+ – conhecidos como canais de K^+ retificados internamente pela proteína G (GIRK) – ou através da inibição dos canais N e Ca^{2+} tipo P/Q dependentes da voltagem, dessa forma, reduzindo a liberação do neurotransmissor (ver Capítulos 4 e 43).

■ Sistema Rho/Rho quinase

▼ Essa via de transdução de sinal (Bishop e Hall, 2000) é ativada por certos GPCR (e também por mecanismos não GPCR), que se acoplam a proteínas G do tipo $G_{12/13}$. A subunidade α livre da proteína G interage com o *fator de troca do nucleotídio guanosina*, que facilita a permuta GDP-GTP em outra GTPase, Rho. A Rho-GDP, que é a forma de repouso, é inativa, mas, quando ocorre a permuta GDP-GTP, a Rho é ativada e, por sua vez, ativa a Rho quinase. A Rho quinase fosforila muitos substratos proteicos e controla uma ampla variedade de funções celulares, incluindo contração e proliferação do músculo liso, movimento e migração celulares, angiogênese e remodelação sináptica. Por aumentar a vasoconstrição da artéria pulmonar induzida por hipoxia, a ativação da Rho quinase é considerada importante na patogênese da hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23). Inibidores específicos da Rho quinase estão em desenvolvimento para várias indicações clínicas, incluindo o glaucoma – uma área a ser observada.

■ Sistema das MAP-quinase

▼ O sistema das MAP-quinase envolve várias vias de transdução de sinal (ver Figura 3.15) que são ativadas, não só por várias citocinas e fatores de crescimento que atuam nos receptores operados por quinases (p. 41, ver Figura 3.17), mas também por ligantes de GPCR. A ligação de GPCR a diferentes grupos de MAP-quinases pode envolver as subunidades α e βγ da proteína G, bem como *Src* e *arrestinas* – proteínas também envolvidas na dessensibilização do GPCR (p. 38). O sistema da MAP-quinase controla muitos dos processos envolvidos na expressão genética, na divisão celular, na apoptose e na regeneração dos tecidos.

Figura 3.13 **Ciclo do fosfatidilinositol (PI).** A ativação da fosfolipase C mediada por receptor resulta na clivagem do fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2), formando diacilglicerol (DAG) (que ativa a proteinoquinase C) e inositol trifosfato (IP_3) (que libera Ca^{2+} intracelular). Não se sabe ao certo a função do inositol tetrafosfato (IP_4), que é formado a partir do IP_3 e de outros fosfatos de inositol, mas pode facilitar a entrada de Ca^{2+} através da membrana plasmática. O IP_3 é inativado por desfosforilação em inositol. O DAG é convertido em ácido fosfatídico, e esses dois produtos são usados para regenerar o PI e o PIP_2.

Efetores controlados por proteínas G 

Duas vias essenciais de segundos mensageiros são controladas por receptores via proteínas G:

- Adenilato ciclase/cAMP:
  - Podem ser ativadas ou inibidas por ligantes farmacológicos, dependendo da natureza do receptor e da proteína G
  - A adenilato ciclase catalisa a formação do mensageiro intracelular cAMP
  - O cAMP ativa várias proteinoquinases, como a proteinoquinase A (PKA), que controlam a função celular de muitas maneiras diferentes, por meio de fosforilação de várias enzimas, transportadores e outras proteínas
- Fosfolipase C/trifosfato de inositol (IP_3)/diacilglicerol (DAG):
  - Catalisa a formação de dois mensageiros intracelulares, IP_3 e DAG, a partir de fosfolipídios de membrana
  - O IP_3 atua aumentando o Ca^{2+} citosólico livre, pela liberação de Ca^{2+} de compartimentos intracelulares
  - O aumento do Ca^{2+} livre dá início a vários eventos, incluindo contração, secreção, ativação de enzimas e hiperpolarização de membranas
  - O DAG ativa a proteinoquinase C (PKC), que controla muitas funções celulares mediante fosforilação de várias proteínas.

As proteínas G ligadas a receptores controlam também:

- Canais iônicos:
  - Abertura de canais de potássio que resulta em uma hiperpolarização da membrana
  - Inibição de canais de cálcio, reduzindo, assim, a liberação de neurotransmissores
- Fosfolipase A_2 (e, portanto, a formação de ácido araquidônico e eicosanoides).

Os principais papéis prováveis dos GPCR no controle das enzimas e dos canais iônicos estão apresentados de forma resumida na Figura 3.14.

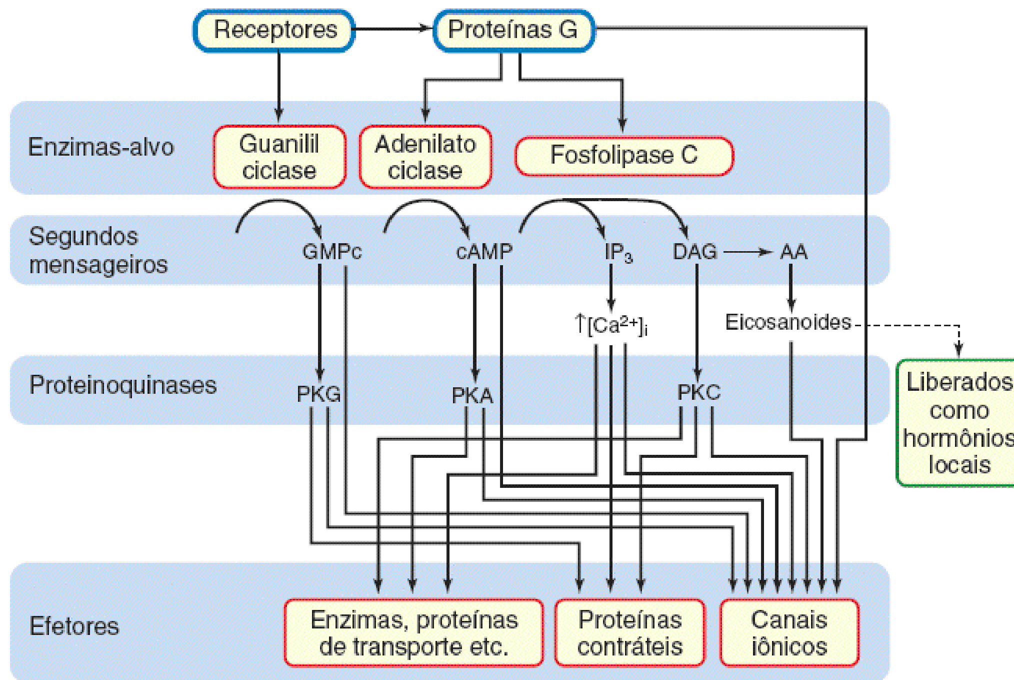


Figura 3.14 **Controle dos sistemas efetores celulares pela proteína G e segundos mensageiros.** Estão ausentes nesta figura as vias de sinalização nas quais as arrestinas (e não as proteínas G) se ligam aos receptores acoplados à proteína G para desencadear os eventos seguintes (*downstream*) (*ver texto e Figura 3.15*). *AA*, ácido araquidônico; *DAG*, diacilglicerol; *IP_3*, inositol trifosfato.

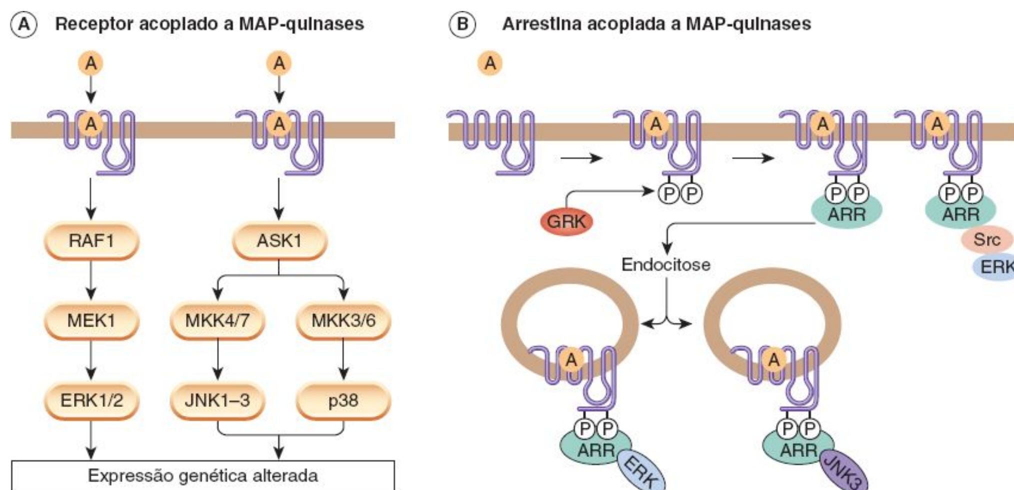


Figura 3.15 **Ativação da cascata proteinoquinase ativada por mitógeno (MAP-quinase) do receptor acoplado à proteína G (GPCR). A.** Ativação sequencial de múltiplos compostos da cascata MAP-quinase. A ativação da cascata MAP-quinase do GPCR pode envolver as subunidades Gα e βγ (não apresentado). **B.** Ativação do ERK e do JNK3 por meio da interação com as arrestinas (βARR). A ativação do ERK pode acontecer tanto na membrana plasmática envolvendo Src como mediante ativação direta após internalização do complexo receptor/arrestina. *ARR*, arrestina; *GRK*, receptor de quinases acopladas à proteína G.

Outros desenvolvimentos na biologia do GPCR

▼ No início dos anos 1990, acreditava-se que já se conhecia, em certa medida, a função do GPCR, tal como descrito anteriormente. Desde então, o enredo tem apresentado complicações, e desenvolvimentos posteriores levaram à necessidade de uma revisão substancial do modelo básico.

■ Dessensibilizaзro do GPCR

▼ Tal como descrito no Capítulo 2, a dessensibilização é característica da maior parte dos GPCR, e os mecanismos subjacentes têm sido estudados exaustivamente. A *dessensibilização homóloga* restringe-se aos receptores ativados pelo agonista dessensibilizador, enquanto a *dessensibilização heteróloga* afeta também outros GPCR. Há dois processos principais envolvidos (Kelly *et al*., 2008):

- Fosforilação do receptor
- Internalização do receptor (endocitose).

A sequência de GPCR inclui determinados resíduos (serina e treonina), principalmente na extremidade do C-terminal citoplasmático, que pode sofrer fosforilação por meio de GPCR quinases (GRK) específicas e por quinases como PKA e PKC.

Na ativação do receptor, GRK2 e GRK3 são recrutados para a membrana plasmática ao se ligarem a subunidades βγ dispersas da proteína G. Posteriormente, os GRK fosforilam os receptores em seu estado ativado (*i. e.*, ligados ao agonista). O receptor fosforilado atua como um local de ligação das arrestinas, proteínas intracelulares que bloqueiam a interação do receptor com as proteínas G, produzindo uma *dessensibilização homóloga* seletiva. A ligação da arrestina também sinaliza o receptor para endocitose através de vesículas revestidas por clatrina (Figura 3.16). O receptor internalizado pode, então, ser desfosforilado e reinserido na membrana plasmática (*ressensibilização*) ou encaminhado para os lisossomos, onde é degradado (*inativação*). Aparentemente, esse tipo de dessensibilização ocorre na maioria dos GPCR, mas com diferenças sutis que fascinam os aficionados.

A fosforilação por PKA e PKC em resíduos diferentes dos visados pelos GRK conduz normalmente a uma ligação fraca entre o receptor ativo e a proteína G, e, por essa razão, o efeito do agonista é reduzido. Isso pode conduzir a uma dessensibilização homóloga ou heteróloga, dependendo de outros receptores, que não aqueles envolvidos com o agonista dessensibilizado, serem simultaneamente desfosforilados pelas quinases, algumas, inclusive, não muito

seletivas. Provavelmente, os receptores fosforilados pelas quinases dos segundos mensageiros não são internalizados e são reativados pela fosforilação por meio de fosfatases quando o agonista é removido.

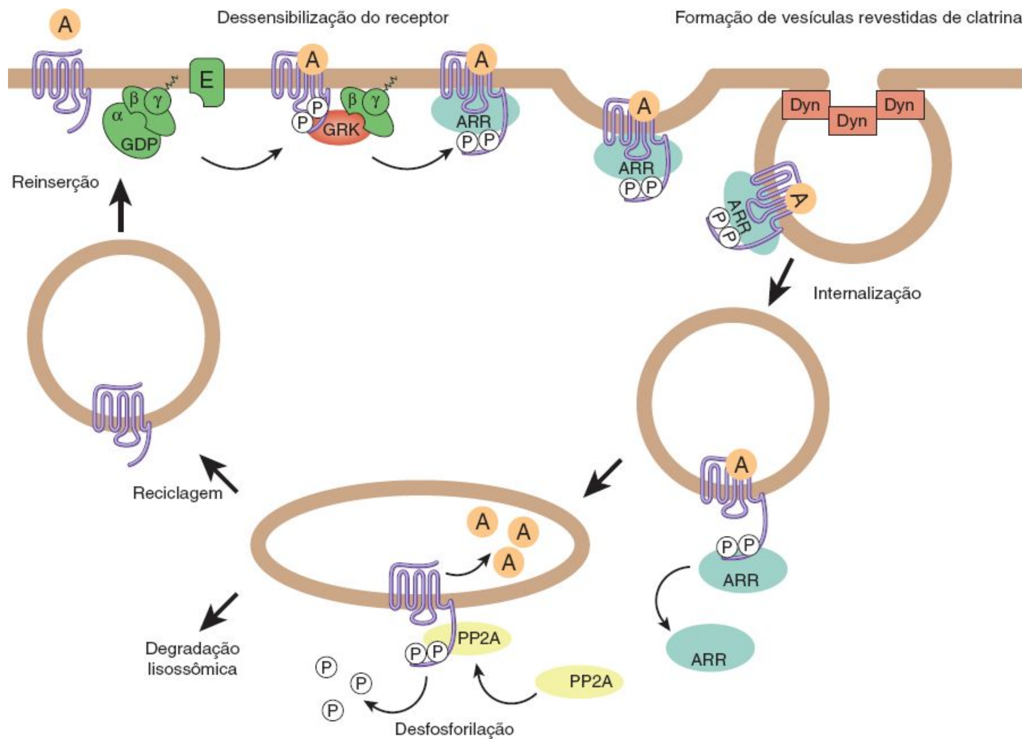


Figura 3.16 **Dessensibilização e movimentação dos receptores acoplados à proteína G (GPCR).** Na ativação prolongada do agonista do GPCR, determinados GPCR de quinases (GRK) são recrutados para a membrana plasmática e fosforilam o receptor. A essa altura, a arrestina (ARR) liga e desloca o GPCR para vesículas revestidas de clatrina para uma subsequente internalização nos endossomas, em um processo dependente de dinamina. O GPCR, então, é desfosforilado por uma fosfatase (PP2A) ou é reenviado para a membrana plasmática, ou ainda é degradado pelos lisossomos. *Dyn*, dinamina; *GRK*, receptor de quinases acoplados à proteína G; *PP2A*, fosfatase 2A.

■ Oligomeriza3ro do GPCR

▼ A visão convencional de que GPCR existem e funcionam como proteínas monoméricas (em contraste com os canais iônicos, que, em geral, formam complexos multiméricos; p. 28) foi abalada pelo trabalho realizado com o receptor $GABA_B$. Existem dois subtipos desse GPCR, codificados por genes diferentes, e o receptor funcional consiste em um heterodímero de ambos (ver Capítulo 39). Uma situação semelhante ocorre com os receptores de glutamato acoplados à proteína G. Curiosamente, embora o dímero $GABA_B$ contenha dois locais potenciais de ligação a agonistas – um em cada subunidade –, apenas um

é funcional, e a sinalização é feita por meio do dímero para o outro receptor no dímero acoplado à proteína G (Figura 39.9).

Outros GPCR são funcionais como monômeros. Agora, parece provável que a maioria, se não todos os GPCR, possa existir como oligômeros homéricos ou heteroméricos (*i. e.*, dímeros ou grandes oligômeros) (Ferré *et al.*, 2015). No grupo dos receptores opioides (ver Capítulo 43), o receptor □ foi cristalizado como dímero, e heterodímeros estáveis e funcionais dos receptores □ e δ, cujas propriedades farmacológicas são distintas daquelas apresentadas por qualquer das moléculas originárias, foram criados em linhagens celulares. Também se descobriu maior diversidade de combinações do GPCR, como, por exemplo, entre receptores de dopamina (D_2) e somatostatina, nos quais ambos os ligantes agem com potência aumentada. Divagando um pouco mais no campo da pesquisa de atribuições funcionais, o receptor de dopamina D_5 pode acoplar-se diretamente a um canal iônico controlado por ligante, o receptor de $GABA_A$, inibindo a função deste último sem a intervenção de nenhuma proteína G (Liu *et al.*, 2000). Até agora, essas interações foram estudadas principalmente em linhagens celulares desenvolvidas por engenharia genética, mas também ocorrem em células nativas. Complexos diméricos funcionais entre receptores de angiotensina (AT_1) e bradicinina (B_2) ocorrem em plaquetas humanas e mostram maior sensibilidade à angiotensina do que a receptores de AT_1 "puros" (AbdAlla *et al.*, 2001). Em mulheres com hipertensão relacionada com a gravidez (toxemia pré-eclâmptica), o número desses dímeros aumenta devido à expressão aumentada de receptores B_2, resultando – paradoxalmente – em aumento de sensibilidade à ação vasoconstritora da angiotensina.

É muito cedo para dizer qual impacto essa versatilidade recém-descoberta dos GPCR em se conectar com outros receptores para formar combinações funcionais terá na farmacologia convencional e na terapêutica, mas pode ser considerável.

■ Receptores constitutivamente ativos

▼ Os GPCR podem estar ativos constitutivamente (*i. e.*, espontaneamente) na ausência de qualquer agonista (ver Capítulo 2 e revisão por Costa e Cotecchia, 2005). Isso foi inicialmente demonstrado em receptores δ opioides (ver Capítulo 43). Atualmente, existem muitos outros exemplos de GPCR nativos que mostram atividade constitutiva quando estudados *in vitro*. O receptor de histamina H_3 também mostra atividade constitutiva *in vivo*, e isso pode ser um fenômeno muito geral. Isso significa que os agonistas inversos (ver Capítulo 2),

que suprimem essa atividade basal, podem exercer efeitos distintos aos dos agonistas neutros, que bloqueiam os efeitos do agonista sem afetar a atividade basal.

■ Especificidade do agonista

▼ Acreditava-se que a conexão entre determinado GPCR e uma via de transdução de sinal dependesse principalmente da estrutura do receptor, que confere especificidade a certa proteína G, a partir da qual o restante da via de transdução de sinal prossegue. Isso significaria que, consoante o modelo de dois estados, discutido no Capítulo 2, todos os agonistas com ação em um receptor em particular estabilizariam o mesmo estado ativado (R*) e deveriam ativar a mesma via de transdução de sinal, produzindo o mesmo tipo de resposta celular. Atualmente está claro que essa visão é uma supersimplificação. Em muitos casos, por exemplo, com agonistas que agem em receptores da angiotensina, ou agonistas inversos no β-adrenorreceptor, os efeitos celulares são qualitativamente distintos com diferentes ligantes, levando a crer na existência de mais de um – provavelmente muitos – estados R* (por vezes, referido como *agonismo tendencioso*; ver Capítulo 2). A ligação das arrestinas aos GPCR inicia o processo de sinalização da MAP-quinase, de modo que os agonistas que induzem a "dessensibilização" GRK/arrestina vão terminar parte da sinalização GPCR, mas também poderão ativar a sinalização por meio das arrestinas, o que pode continuar mesmo depois de o composto receptor/arrestina ter sido internalizado (ver Figura 3.15).

O agonismo tendencioso tem implicações profundas – o que até constitui uma heresia para alguns farmacologistas que estão acostumados a refletir sobre os agonistas em termos de sua afinidade e eficácia e nada mais; esses fatos abriram uma nova dimensão na maneira de entender a eficácia e a especificidade dos fármacos (Kenakin e Christopoulos, 2013).

■ Proteнnas modificadoras da atividade dos receptores

▼ As proteínas modificadoras da atividade dos receptores (RAMP; do inglês, *receptor activity-modifying proteins*) constituem uma família de proteínas de membrana que se associam a vários GPCR e alteram suas características funcionais. Foram descobertas em 1998, quando se verificou que o receptor funcionalmente ativo de um neuropeptídio, o *peptídio relacionado com o gene da calcitonina* (CGRP) (ver Capítulos 16 e 19), consiste em um complexo formado por um GPCR – chamado receptor semelhante ao receptor de calcitonina (CRLR; do inglês, *calcitonin receptor-like receptor*) – que, por si,

não apresenta atividade, e outra proteína de membrana (RAMP1). Surpreendentemente, o CRLR, quando acoplado a outra RAMP (RAMP2), demonstrou uma farmacologia bem diferente, sendo ativado por outro peptídio, a *adrenomedulina*. Em outras palavras, a especificidade ao agonista é conferida pela RAMP associada, assim como pelo próprio GPCR. Surgiram mais RAMP e, até o presente, quase todos os exemplos implicam receptores peptídicos da classe B (ver Tabela 3.2), exceto no caso do receptor sensível ao cálcio. As RAMP são um exemplo de como as interações proteína-proteína influenciam o comportamento farmacológico dos receptores de forma altamente seletiva, podendo tornar-se novos alvos no desenvolvimento de fármacos (Sexton *et al*., 2012).

■ Sinalizaзro independente das proteнnas G

▼ Ao usarmos a expressão *receptores acoplados à proteína G* para descrever a classe de receptores caracterizada por sua estrutura hepta-helicoidal, estamos seguindo dogmas de textos convencionais, mas negligenciando o fato de que as proteínas G não são o único vínculo entre GPCR e os vários sistemas efetores que regulam. Nesse contexto, é importante a sinalização mediada por arrestinas ligadas ao receptor (p. 36), e não por proteínas G (revisão de Pierce e Lefkowitz, 2001; Delcourt *et al*., 2007). As arrestinas podem agir como intermediários na ativação do GPCR da cascata de MAP-quinase (ver Figura 3.15B).

Há muitos exemplos em que as várias "proteínas adaptadoras", que ligam os receptores do tipo tirosinoquinase a seus efetores (p. 42), também podem interagir com os GPCR (Brzostowski e Kimmel, 2001), permitindo que os mesmos sistemas efetores possam ser regulados por receptores de ambos os tipos.

Em resumo, o simples dogma que sustentou muito do nosso conhecimento sobre os GPCR, como um gene GPCR – uma proteína GPCR – um GPCR funcional – uma proteína G – uma resposta está dando sinais de mudança. Em particular:

- Um gene, por meio de *splicing* alternativo, edição de RNA etc., pode dar origem a mais de uma proteína de receptor
- Uma proteína GPCR pode associar-se a outras, ou a outras proteínas como as RAMP, e dar origem a mais de um tipo de receptor funcional
- Diferentes agonistas podem afetar o receptor de diversas maneiras e produzir respostas qualitativamente diferentes

- A via de transdução de sinal de "GPCR" não requer invariavelmente proteínas G, e pode haver ligação cruzada com os receptores ligados à tirosinoquinase.

Os GPCR são moléculas evidentemente versáteis e aventureiras, ao redor das quais gira boa parte da farmacologia moderna, e ninguém deve imaginar que tenhamos chegado ao fim da história.

TIPO 3 | RECEPTORES LIGADOS A QUINASES E RECEPTORES CORRELATOS

Esses receptores de membrana são bastante diferentes dos canais controlados por ligantes e dos GPCR, tanto em estrutura quanto em função. Eles medeiam as ações de uma ampla variedade de proteínas mediadoras, incluindo fatores de crescimento e citocinas (ver Capítulo 19), e hormônios como a insulina (ver Capítulo 32) e a leptina (ver Capítulo 33), cujos efeitos são exercidos principalmente em nível de transcrição gênica. A maioria desses receptores é constituída de grandes proteínas que consistem em uma cadeia única de até 1.000 resíduos, com uma única região helicoidal transmembranar, a qual liga um amplo domínio extracelular de ligantes a um domínio intracelular de tamanho e função variáveis. A estrutura básica é mostrada na Figura 3.3C, porém existem muitas variantes (ver adiante). Mais de 100 receptores desse tipo foram clonados e existem muitas variações estruturais. Para mais detalhes, ver a revisão Hubbard e Miller (2007). Esses receptores têm papel importante no controle da divisão celular, metabolismo intermediário, no crescimento, na diferenciação, na inflamação, na reparação tecidual, na apoptose e nas respostas imunológicas, assuntos discutidos mais adiante nos Capítulos 6 e 19.

Os principais tipos são os seguintes:

Receptores tirosinoquinase (RTK). Esses receptores têm a estrutura básica mostrada na Figura 3.17A, incorporando uma porção de tirosinoquinase na região intracelular. Estão incluídos receptores para muitos fatores de crescimento, como o **fator de crescimento epidérmico** e o **fator de crescimento neuronal**, e também o grupo de *TLR*, que reconhecem lipopolissacarídios bacterianos e têm importante participação na reação do organismo à infecção (ver Capítulo 7). O receptor de insulina (ver Capítulo 32) também pertence à classe dos RTK, embora tenha uma estrutura dimérica mais complexa e se ligue indiretamente à tirosinoquinase intracelular.

Receptor de serina/treoninoquinases. Essa pequena classe é similar aos RTK em estrutura, porém fosforila resíduos de serina e/ou treonina em vez de tirosina. O principal exemplo é o receptor para o **fator de crescimento transformador** (TGF; do inglês, *transforming growth factor*).

Receptores de citocinas. Esses receptores (Figura 3.17B) carecem de atividade enzimática intrínseca. Quando ocupados, ativam várias tirosinoquinases, tais como Jak (Janus quinase). Os ligantes para esses receptores incluem citocinas como **interferonas** e **fatores estimulantes de colônia**, envolvidos nas respostas imunológicas, bem como no crescimento e na diferenciação celulares.

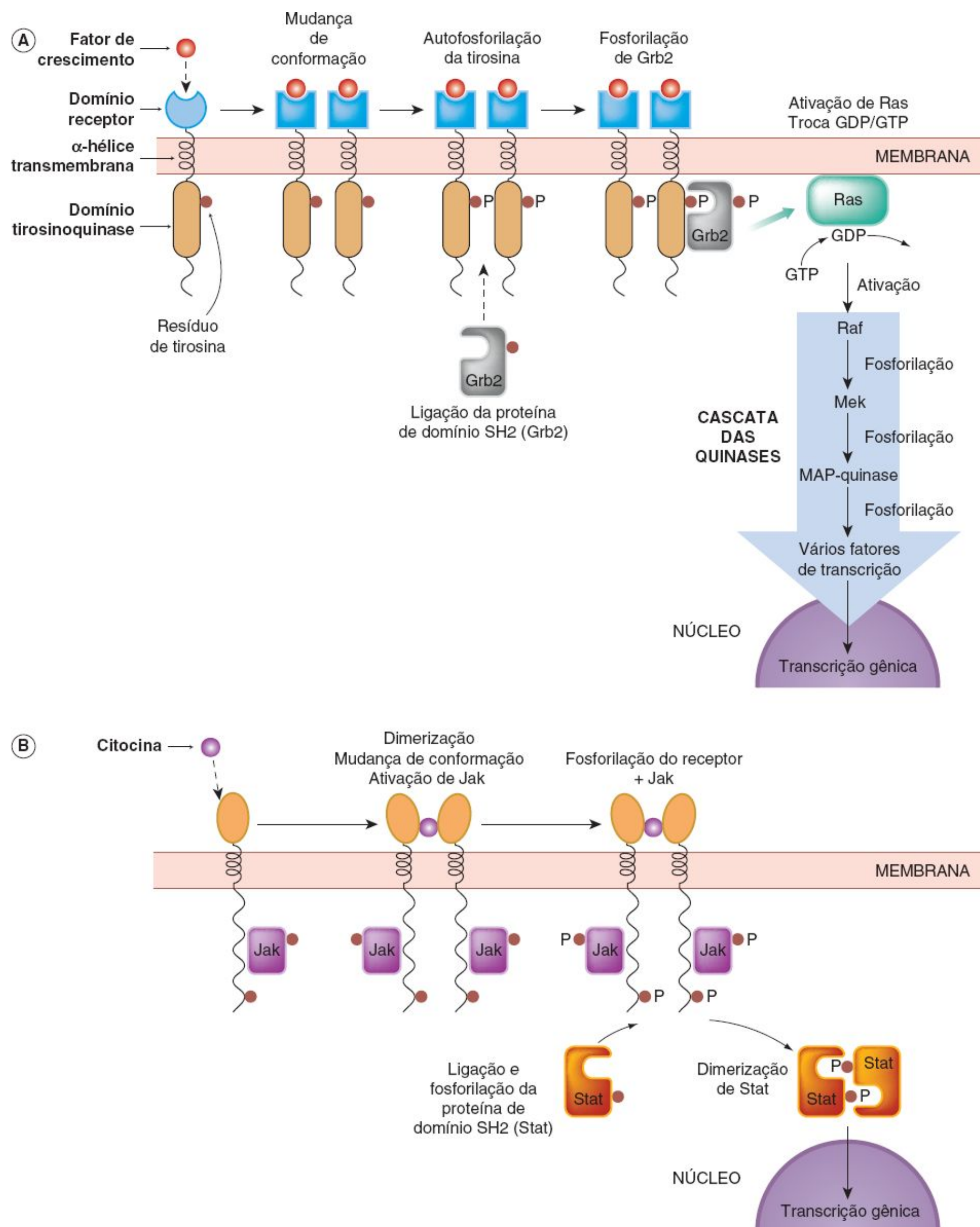


Figura 3.17 Mecanismos de transdução de receptores acoplados a quinases. A primeira etapa que ocorre após a ligação do agonista é a dimerização, que leva à autofosforilação do domínio intracelular de cada receptor. Então, proteínas com domínio SH2 ligam-se ao receptor fosforilado e são, elas próprias, também fosforiladas. Duas vias bem caracterizadas são mostradas. **A.** Via do fator de crescimento (Ras/Raf/proteinoquinase ativada por mitógeno [MAP]) (ver Capítulo 6). O Grb2 também pode ser fosforilado, mas isso altera negativamente sua sinalização. **B.** Esquema simplificado da via da citocina (Jak/Stat) (ver Capítulo 19). Alguns receptores de citocina podem existir previamente como dímeros em vez de sofrerem dimerização na ligação à citocina. Várias outras vias existem, e essas cascatas de fosforilação interagem com componentes dos sistemas de proteínas G.

Receptores ligados a quinases 

- Receptores para diversos fatores de crescimento incorporam a tirosinoquinase em seu domínio intracelular
- Receptores de citocinas contêm um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas quando o receptor é ocupado
- Todos os receptores compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio intracelular através de uma única hélice transmembrana
- A transdução de sinais geralmente envolve a dimerização de receptores, seguida de autofosforilação de resíduos de tirosina. Os resíduos de fosfotirosina atuam como aceptores dos domínios SH2 de várias proteínas intracelulares, permitindo, dessa maneira, o controle de muitas funções celulares
- Estão envolvidos principalmente em eventos que controlam o crescimento e a diferenciação celulares, e atuam indiretamente por regulação da transcrição gênica
- Duas vias importantes são:
  – A via Ras/Raf/proteinoquinase ativada por mitógenos (MAP), que é importante na divisão, no crescimento e na diferenciação celulares
  – A via Jak/Stat, ativada por muitas citocinas, controla a síntese e a liberação de muitos mediadores inflamatórios.

Mecanismos da fosforilaзro proteica e da cascata das quinases

A fosforilação de proteínas (Cohen, 2002) é um mecanismo-chave para controlar a função de proteínas (p. ex., enzimas, canais iônicos, receptores, proteínas de transporte) envolvidas na regulação dos processos celulares. Fosforilação e desfosforilação são realizadas por *quinases* e *fosfatases*, respectivamente – enzimas das quais algumas centenas de subtipos estão representadas no genoma humano –, as quais, por sua vez, estão elas mesmas sujeitas à regulação, dependendo de seu estado de fosforilação. Atualmente, há muitos esforços para mapear as complexas interações das moléculas sinalizadoras envolvidas em efeitos de fármacos e em processos fisiopatológicos como oncogênese, neurodegeneração, inflamação e muitos outros. Podemos aqui apresentar apenas alguns poucos aspectos farmacologicamente relevantes daquilo que se tornou um tema de grandes proporções.

Em muitos casos, a ligação do ligante ao receptor leva à dimerização. A associação dos dois domínios de quinase intracelulares permite que ocorra autofosforilação mútua de resíduos de tirosina intracelulares. Os resíduos de tirosina fosforilados atuam, então, como pontos de ancoragem de alta afinidade para outras proteínas intracelulares que constituem o próximo passo na cascata de transdução de sinal. Um importante grupo dessas proteínas é conhecido como *proteínas de domínio SH2* (referindo-se à homologia Src, pois esse domínio foi identificado pela primeira vez no produto do oncogene Src).[16] Essas proteínas apresentam

uma sequência altamente conservada de cerca de 100 aminoácidos, formando um local de reconhecimento para os resíduos de fosfotirosina do receptor. Proteínas de domínio SH2 individuais, muitas das quais já são conhecidas, ligam-se seletivamente a determinados receptores, de modo que o padrão de eventos desencadeados pelos fatores de crescimento particulares é altamente específico. O mecanismo é resumido na Figura 3.17.

O que ocorre quando a proteína de domínio SH2 se liga ao receptor fosforilado varia significativamente, de acordo com o receptor envolvido; muitas proteínas de domínio SH2 são enzimas, como proteinoquinases ou fosfolipases. Alguns fatores de crescimento ativam um subgrupo específico de fosfolipase C (PLCγ) e, desse modo, provocam quebra de fosfolipídios, formação de IP_3 e liberação de Ca^{2+} (p. 35). Outras proteínas contendo domínio SH2 realizam o acoplamento de proteínas contendo fosfotirosinas com várias outras proteínas funcionais, inclusive muitas que estão envolvidas no controle de divisão e diferenciação celulares. O resultado final é ativar ou inibir, via fosforilação, diversos fatores de transcrição que migram para o núcleo e suprimem ou induzem a expressão de determinados genes. Para mais detalhes, ver Jin e Pawson (2012). O *fator nuclear kappa B* (NF□B) é um fator de transcrição que desempenha papel-chave em várias complicações, incluindo inflamação e câncer (ver Capítulos 18 e 57; Karin *et al*., 2004). Em geral, está presente no citoplasma, complexado com um inibidor (I□B). A fosforilação do I□B ocorre quando uma quinase específica (IKK) é ativada em resposta a várias citocinas inflamatórias e agonistas de GPCR. Isso resulta na dissociação do complexo I□B-NF□B e na migração deste último para o núcleo, em que, então, ativa vários genes proinflamatórios e antiapoptóticos.

▼ Duas vias bem-definidas de transdução de sinal estão resumidas na Figura 3.17. A via Ras/Raf medeia o efeito de muitos fatores de crescimento e mitógenos. Ras, que é um produto proto-oncogene, funciona como uma proteína G e transmite o sinal (mediante permuta GDP/GTP) a partir da proteína de domínio SH2, Grb. A ativação de Ras, por sua vez, ativa Raf, que é a primeira de uma sequência de três serina/treoninoquinases, em que cada uma fosforila e ativa a próxima da sequência. A última delas, a MAP-quinase (que também é ativada pelos GPCR; ver anteriormente), fosforila um ou mais fatores de transcrição que iniciam a expressão gênica, resultando em diversos tipos de resposta celular, incluindo a divisão celular. Essa cascata da MAP-quinase de três etapas faz parte de muitas vias sinalizadoras intracelulares envolvidas em uma ampla gama de processos mórbidos, incluindo tumores malignos, inflamação, neurodegeneração, aterosclerose e muitos outros. As quinases formam uma grande família, com diferentes subtipos executando funções específicas. Acredita-se que elas representem um alvo importante para futuros agentes terapêuticos. Muitos cânceres estão associados a mutações nos genes que codificam as proteínas envolvidas nessa cascata, levando à sua ativação na ausência do sinal do fator de transcrição (ver Capítulos 6 e 57). Para mais detalhes, ver a revisão de Avruch (2007).

Uma segunda via, a via Jak/Stat (Figura 3.17B), está envolvida nas respostas a muitas citocinas. Ocorre dimerização desses receptores quando a citocina se liga, e isso atrai uma unidade tirosinoquinase citosólica (Jak) para se associar e, então, fosforilar o dímero do receptor. As Jaks pertencem a uma família de proteínas, da qual diferentes membros apresentam especificidade para diferentes receptores de citocinas. Entre os alvos para a fosforilação pela Jak, está uma família de fatores de transcrição (Stats). Estes são proteínas de domínio SH2 que se ligam aos grupamentos fosfotirosina no complexo receptor-Jak, sendo elas próprias fosforiladas. A Stat, assim ativada, migra para o núcleo e ativa a expressão gênica.

Outros mecanismos importantes se concentram na *fosfatidilinositol-3 quinase* (PI_3 quinases, Vanhaesebroeck *et al*., 1997), uma família de enzimas ubíquas que é ativada tanto por GPCR quanto por RTK e se liga ao grupamento fosfato presente na posição 3 da PIP_2 para formar a PIP_3. Outras proteinoquinases, principalmente a proteinoquinase B (PKB,[17] também conhecida como Akt), apresentam pontos de reconhecimento para PIP_3 e, então, são ativadas, controlando uma grande variedade de funções celulares, incluindo apoptose, diferenciação, proliferação e tráfego. A PKB também provoca a ativação de NO sintase no endotélio vascular (ver Capítulo 21).

Trabalhos recentes sobre as vias de transdução de sinal produziram uma desnorteante profusão de detalhes moleculares, com frequência expressos em um jargão que tende a desencorajar os mais tímidos. Entretanto, a perseverança será recompensada, pois não restam dúvidas de que novos fármacos importantes surgirão, particularmente nas áreas de inflamação, imunologia e câncer, tendo essas proteínas como alvo. Obteve-se avanço no tratamento da leucemia mieloide crônica com a introdução do primeiro inibidor de quinase especificamente projetado, o **imatinibe**, um fármaco que inibe uma tirosinoquinase específica envolvida na patogênese da doença (ver Capítulo 57).

A Figura 3.18 ilustra, de modo muito simplificado e esquemático, o papel central das proteinoquinases nas vias de transdução de sinal. Muitas das proteínas envolvidas, se não todas, incluindo os receptores e as próprias quinases, são substratos para quinases, de modo que há muitos mecanismos de *feedback* e interações cruzadas das várias vias de sinalização. Tendo em vista que existem mais de quinhentas proteinoquinases e um número igualmente elevado de receptores e outras moléculas sinalizadoras, a rede de interações pode parecer espantosamente complexa. Dissecar seus detalhes tornou-se o tema principal da biologia celular. Para os farmacologistas, a ideia de uma conexão simples entre receptor e resposta, que norteou o pensamento ao longo do século XX, está, sem dúvida, desmoronando, embora

ainda falte algum tempo para que as complexidades das vias sinalizadoras sejam incorporadas, formando um novo modo de pensar sobre a ação dos fármacos.

Fosforilação de proteínas na transdução de sinais 

- Muitos eventos mediados por receptores envolvem a fosforilação de proteínas, que controlam as propriedades funcionais e de ligação das proteínas intracelulares
- As tirosinoquinases ligadas a receptores, as tirosinoquinases ativadas por nucleotídios cíclicos e as serino/treoninoquinases intracelulares constituem um mecanismo de "cascata de quinases" que leva à amplificação dos eventos mediados por receptores
- Existem muitas quinases com diferentes especificidades de substrato, proporcionando a especificidade observada nas vias ativadas por diferentes hormônios
- A dessensibilização de receptores ligados à proteína G decorre da fosforilação por quinases específicas de receptores, o que torna o receptor não funcional e leva à internalização
- Existe uma grande família de fosfatases que atuam desfosforilando proteínas e, assim, revertem os efeitos das quinases.

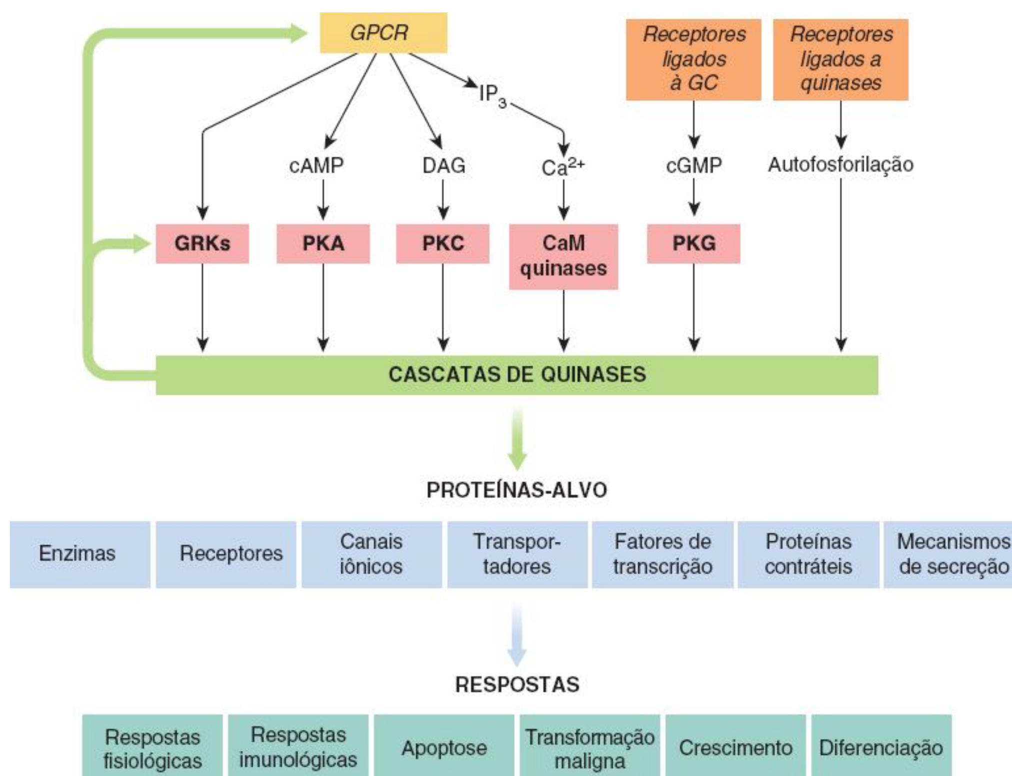


Figura 3.18 **Papel central das cascatas de quinases na transdução de sinais.** As cascatas de quinases (p. ex., aquelas mostradas na Figura 3.15) são ativadas por receptores acoplados à

proteína G (GPCR), diretamente ou por meio de diferentes segundos mensageiros, por receptores que geram GMPc ou, ainda, por receptores acoplados a quinases. As cascatas das quinases regulam diversas proteínas-alvo, que, por sua vez, produzem uma grande variedade de efeitos de curto e longo prazos. *CaM-quinase*, quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina; *DAG*, diacilglicerol; *GC*, guanilil ciclase; *GRK*, GPCR quinase; IP_3, inositol trifosfato; *PKA*, proteinoquinase dependente de cAMP; *PKC*, proteinoquinase C; *PKG*, proteinoquinase dependente de GMPc.

TIPO 4 | RECEPTORES NUCLEARES

Nos anos 1970 estava claro que os receptores para hormônios esteroides, tais como estrógenos e glicocorticoides (ver Capítulos 36 e 34), estavam presentes no citoplasma das células e eram translocados para o núcleo após a ligação com seu ligante esteroide. Descobriu-se também que outros hormônios, tais como o hormônio tireoidiano T_3 (ver Capítulo 35) e as vitaminas lipossolúveis D e A (ácido retinoico), atuam de maneira similar. A comparação entre os dados do sequenciamento genômico e proteico levou ao reconhecimento de que eram membros de uma família muito maior de proteínas correlatas. Estes são agora conhecidos como *família dos receptores nucleares (NR).*

O NR, assim como os receptores para glicocorticoides e para o ácido retinoico, cujos ligantes são bem caracterizados, inclui uma família de grande número (cerca de 40%) de *receptores órfãos* – receptores sem nenhum ligante bem-definido conhecido (ver anteriormente). Destes, o primeiro a ser descrito, nos anos 1990, foi o *receptor de retinoide X* (RXR), um receptor clonado com base em sua semelhança com o receptor de vitamina A e que veio a se descobrir ser o responsável pela ligação do ácido 9 *cis* retinoico derivado da vitamina A. Este evento despertou intenso interesse no campo NR, e, ao longo dos anos, foram caracterizados parceiros de ligação específicos para muitos NR ("órfãos adotados"; p. ex., RXR), embora no caso de muitos outros ("órfãos verdadeiros") ainda não tenham sido identificados – ou talvez isso não seja possível, uma vez que uma possível função desses receptores é sua capacidade "promíscua" de se ligarem a muitos compostos relacionados (como, p. ex., os fatores dietéticos) com baixa afinidade.

Ao contrário de outros receptores descritos neste capítulo, os NR podem interagir diretamente com o DNA, e podem ser considerados como *fatores de transcrição ativados por ligantes* que produzem os seus efeitos modificando a transcrição do gene. Por meio desse mecanismo eles podem controlar a transcrição e a expressão de muitos genes e proteínas, sendo assim, como se pode imaginar, são os principais intervenientes na regulação do metabolismo, desenvolvimento e outros processos fisiológicos críticos. Outra propriedade única é que os NR geralmente não são incorporados em membranas como GPCR ou canais iônicos, mas estão presentes em outros compartimentos da célula. Alguns, como os receptores de esteroides, que estão predominantemente localizados no citoplasma, são ativados pelo seu ligante e translocados do citoplasma para o núcleo, enquanto outros, como o RXR, provavelmente encontram-se maioritariamente dentro do compartimento nuclear. Dito isso, há evidências crescentes da existência de pequenos aglomerados de alguns NR, tais como receptores de estrogênio e glicocorticoide (ER e GR), na membrana plasmática e nas

organelas como as mitocôndrias (Levin e Hammes, 2016), onde podem atuar diretamente em outros alvos, como proteinoquinases, para provocar ações biológicas imediatas.

A superfamília dos NR desenvolveu-se, supostamente, a partir de um gene evolucionário ancestral distante, mediante duplicação e outras técnicas. No ser humano, existem pelo menos 48 membros, mas podem surgir mais proteínas por meio de técnicas de divisão alternativas. Enquanto isso representa apenas uma pequena porção de todos os receptores (menos de 10% do número total de GPCR), os NR são alvos muito importantes de fármacos (Burris *et al*., 2013), sendo responsáveis pelos efeitos biológicos de aproximadamente 10 a 15% de todos os fármacos de prescrição. Eles podem reconhecer um grupo extraordinariamente diversificado de substâncias (a maioria composta por moléculas hidrofóbicas), que podem exibir atividade total ou parcial como agonistas, antagonistas ou agonistas inversos. Alguns NR que ligam os seus ligantes com alta afinidade (p. ex., ER e GR) estão envolvidos predominantemente na sinalização endócrina, mas muitos ligam os seus ligantes com baixa afinidade e provavelmente atuam como sensores metabólicos (p. ex., lipídicos). São vínculos cruciais entre nossos *status* dietético e metabólico e a expressão de genes que regulam o metabolismo e a disposição de lipídios. NR também regulam a expressão de muitas enzimas do metabolismo de fármacos e transportadores.

Estrutura dos receptores nucleares

▼ Todos os NR são proteínas monoméricas de 50 a 100 kDa que compartilham características estruturais similares, compreendendo quatro módulos (Figura 3.19; ver Bourguet *et al*., 2000, para mais detalhes). O *domínio N-terminal* é o que apresenta maior heterogeneidade, abrigando o ponto de função de ativação 1 (*AF1*), que se liga, de maneira ligante-independente, a outros fatores de transcrição específicos da célula e modifica a ligação ou a capacidade regulatória do próprio receptor. Na presença do ligante, ocorre sinergia com *AF2* para produzir o complexo totalmente ativo. O *splicing* alternativo dos genes pode dar origem a diversas isoformas do receptor, cada qual com regiões N-terminais ligeiramente distintas. O *domínio central* do receptor é altamente conservado e consiste na estrutura responsável pelo reconhecimento do DNA e de sua respectiva ligação. No âmbito molecular, contém duas alças ricas em *dedos de zinco*, que são alças ricas em cisteína (ou cistina/histidina) em sua cadeia de aminoácidos e que são mantidas em uma conformação específica por íons zinco. A função principal dessa porção da molécula é reconhecer e se ligar aos *elementos responsivos a hormônios* (ERH) localizados nos genes, que são regulados por essa família de receptores, mas ela também desempenha papel relevante na regulação da dimerização do receptor que é crucial para a função da maioria dos NR.

A *região de dobradiça* altamente flexível da molécula é que lhe permite a dimerização com outros NR e regula o tráfico intracelular do receptor. Dessa

forma, é possível produzir complexos moleculares com diversas configurações, capazes de interagir com o DNA de forma diferente. Finalmente, o *domínio C-terminal* contém *o módulo de ligação ao ligante* e é especifíco a cada classe de receptor, embora altamente conservado estruturalmente. Isso também é importante na dimerização e ligação das proteínas coativadora e correpressora (ver adiante). A região AF2 é importante para a ativação dependente do ligante e, de forma geral, altamente conservada, embora ausente de *Rev-erbA*α e *Rev-erbA*β, NR que regulam o metabolismo (e também funcionam como parte de um mecanismo molecular do ritmo circadiano). Perto do C-terminal, também estão elementos que contêm sinais de localização nucleares e outros que podem, no caso de alguns receptores, ligar as proteínas de *choque térmico* e outras proteínas.

Controle da transcrição genética

▼ Os HRE são pequenas sequências de DNA (geralmente 4 a 6 pares de base) a que os NR se ligam e modificam a transcrição genética. Em geral, estão presentes simetricamente aos pares, embora essa estrutura possa variar (p. ex., *sequências simples* ou *sequências invertidas*). Cada NR exibe uma preferência por determinada *sequência consensual* e o espaçamento de nucleotídios entre eles, mas por causa da homologia familiar, estes compartilham uma semelhança próxima. No núcleo, os domínios AF1 e AF2 do receptor ligado ao ligante recrutam grandes complexos de outras proteínas, incluindo coativadores ou correpressores para modificar a expressão genética. Alguns desses coativadores são enzimas envolvidas na disrupção de cromatina, tal como a histona acetilase/deacetilase, que, juntamente com outras enzimas, regulam o desenrolamento do DNA para facilitar o acesso das enzimas polimerase e, consequentemente, a transcrição dos genes. Os complexos de correpressores são recrutados por alguns receptores e englobam a histona deacetilase e outros fatores que provocam a condensação da cromatina, evitando a ativação adicional da transcrição. O caso do *receptor constitutivo de androstano* (CAR, ver adiante) é particularmente interessante; tal como ocorre com alguns tipos de proteína G descritos anteriormente neste capítulo, o CAR pode formar um complexo ativo que termina quando seu ligante estabelece a ligação. Os mecanismos de regulação negativa dos genes pelos NR são particularmente complexos (ver Santos *et al*., 2011, para uma boa perspectiva sobre esse fenômeno). Além dos agonistas, os NR também podem ser alvo de antagonistas competitivos, que impedem a ocupação do local de ligação pelo ligante endógeno ou pelos agonistas inversos (ou antagonistas), que impedem

estericamente a ligação de fatores coativadores, reduzindo assim a atividade constitutiva desses receptores. Um desenvolvimento muito interessante é a identificação de moduladores seletivos do receptor (p. ex., moduladores do receptor seletivo de estrogênio – SERM) que, ao alterar a ligação das proteínas coativadoras e correpressoras, têm atividade agonista em alguns tecidos e atividades antagonistas em outros.

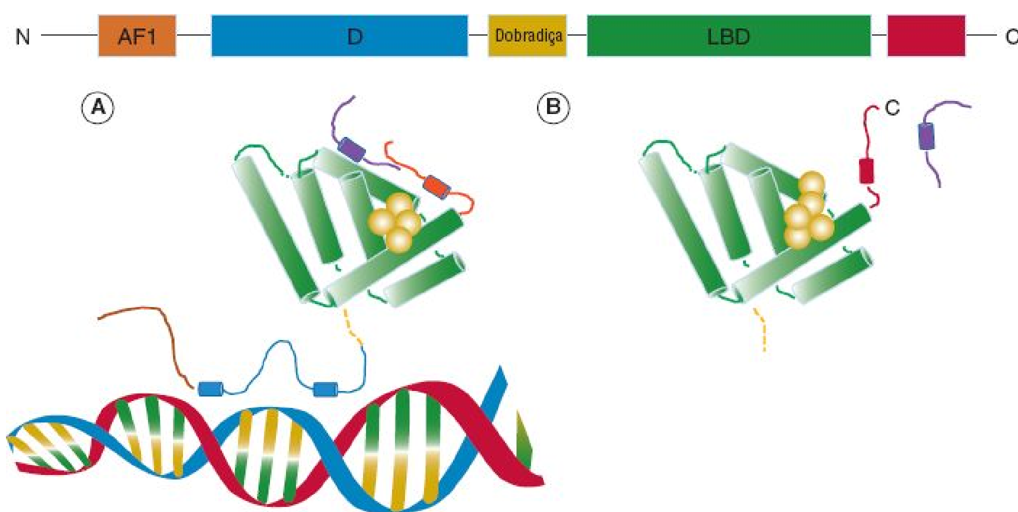


Figura 3.19 **Diagrama esquemático de um receptor nuclear.** Diagrama bastante simplificado da topologia funcional de um receptor nuclear (o receptor de estrogênio é escolhido como exemplo). Um diagrama esquemático mostra as várias regiões do receptor, incluindo o domínio de ligação de DNA (DBD). Abaixo está um diagrama ilustrando, nas cores correspondentes, a configuração do receptor ligado mostrando a sua ligação aos elementos de resposta hormonal (HRE) no DNA. Em (**A**), o ligante (L) está acoplado ao sítio de ligação (LBD) e isso permite que a região AF2 C-terminal se ligue ao LBD. Por sua vez, isso permite a ligação de uma proteína coativadora no LBD (apenas uma estrutura parcial mostrada), que permite a continuação da transcrição do gene. Em (**B**), um antagonista (A) está ligado ao LBD. Isso inibe estericamente a ligação de AF2 e, assim, a ligação da proteína coativadora. A maioria dos receptores nucleares opera como dímeros, mas apenas um monômero é mostrado aqui para esclarecimento. (Com base principalmente em Shiau *et al*., 1998.) Estruturas cilíndricas representam regiões da estrutura da proteína α-helicoidal.

Classificaзro dos receptores nucleares

Os NR são normalmente classificados em subfamílias de acordo com a sua filogenia. No entanto, e para nossos objetivos, é mais útil classificá-los tomando por base sua ação molecular em duas grandes classes (I e II) e dois outros grupos menores de receptores (III, IV).

A classe I consiste principalmente em receptores esteroides endócrinos, incluindo os receptores GR e mineralocorticoides (MR), bem como os receptores de estrogênio, de progesterona e de androgênio (ER, PR e AR, respectivamente). Em geral, os hormônios (p. ex., glicocorticoides) reconhecidos por esses receptores exercem um mecanismo de *feedback*

negativo para controlar os eventos biológicos (ver Capítulo 34 para mais informações). Na ausência de seu ligante, esses NR estão principalmente localizados no citoplasma, complexados com proteínas de choque térmico ou outras, e provavelmente ligados de forma inversa ao citoesqueleto ou a outras estruturas intracelulares. Após a difusão (ou possivelmente transporte) na célula a partir do sangue, os ligantes ligam-se a seu NR parceiro com grande afinidade. Esses receptores ativados por ligantes formam, em geral, homodímeros e deslocam-se para o núcleo, onde *ativam* ou *reprimem* genes ao se ligarem a HRE "positivos" ou "negativos". Depois de ligados, o NR recruta outras proteínas e forma complexos que promovem a transcrição de múltiplos genes. Estima-se, por exemplo, que o GR ativado possa, por si, regular a transcrição de cerca de 1% do genoma, direta ou indiretamente.

Os NR da classe II atuam de forma um pouco diferente. Seus ligantes são normalmente lipídios ou outros metabólitos já presentes, de alguma forma, no interior da célula. Esse grupo inclui o *receptor ativado pelo proliferador do peroxissoma* (PPAR), que reconhece os ácidos graxos; o *receptor de oxisterol* (LXR), que reconhece e atua como sensor do colesterol; o *receptor de farnesoide* (*ácido biliar*) (FXR), um *receptor xenobiótico* (SXR; em roedores, o PXR) que reconhece um grande número de substâncias estranhas, incluindo fármacos terapêuticos; e o *CAR*, que, não só reconhece o androstano esteroide, como também alguns fármacos como o **fenobarbital** (ver Capítulo 46). De fato, o PXR e o CAR são como os guardas de segurança do aeroporto que alertam a brigada antibomba quando encontram bagagem suspeita. Quando detectam moléculas estranhas (xenobióticos), ativam enzimas que metabolizam os fármacos, tais como o CYP3A (que é responsável pela metabolização de cerca de 60% dos fármacos prescritos; ver Capítulo 10 e di Masi *et al*., 2009). Também fazem a ligação de algumas prostaglandinas e fármacos não esteroides, bem como os antidiabéticos **tiazolidinedionas** (ver Capítulo 32) e **fibratos** (ver Capítulo 24).

Ao contrário dos receptores da classe I, esses NR operam, quase sempre, como heterodímeros em conjunto com RXR, o receptor de retinoide X. Podem, então, ser formados dois tipos de heterodímeros: um *heterodímero não permissivo*, que pode ser ativado somente pelo próprio ligante RXR, e o *heterodímero permissivo*, que pode ser ativado tanto pelo ácido retinoico quanto pelo ligante de seu parceiro. Em geral, os NR da classe II estão ligados a proteínas correpressoras. Estas se separam quando o ligante se liga e permite o recrutamento de proteínas coativadoras, o que modifica, assim, a transcrição dos genes. Esses receptores tendem a mediar os efeitos de *feedback* positivo (p. ex., a ocupação do receptor amplifica, em vez de inibir, determinado evento biológico).

Os NR da classe III são muito semelhantes aos da classe I, na medida em que formam homodímeros, mas podem ligar-se a HRE, que não apresentam uma sequência repetida invertida. Os NR da classe IV podem agir como monômeros ou dímeros, mas apenas se ligam a um semiponto do HRE. Muitos dos receptores órfãos remanescentes pertencem a essas últimas classes.

Tabela 3.4 **Alguns receptores nucleares farmacologicamente significativos.**

Nome do receptor	Abreviatura	Ligante	Fármacos	Localização	Ligação ao ligante	Mecanismo de ação

Tipo I						
Androgênio	AR	Testosterona	Todos os glicocorticoides naturais e sintéticos (ver Capítulo 34), mineralocorticoides (ver Capítulo 30) e esteroides sexuais (ver Capítulo 36) juntamente com os seus antagonistas (p. ex., raloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno e mifepristona)	Citosólico	Homodímeros	Translocação para o núcleo. Ligação aos HRE com dois semipontos em sequência invertida. Recrutamento de coativadores, fatores de transcrição e outras proteínas
Estrogênio	ERα, β	17β-estradiol				
Glicocorticoide	GRα	Cortisol, corticosterona				
Progesterona	PR	Progesterona				
Mineralocorticoide	MR	Aldosterona				
Tipo II						
Retinoide X	RXR α,β,γ	Ácido 9-*cis*-retinoico	Fármacos retinoides (ver Capítulo 28)	Nuclear	Heterodímeros frequentemente com RXR	Ligação a HRE com dois meios-alvos com uma sequência invertida ou simples repetida. Complexados com correpressores, que são deslocados após ligação ao ligante, o que permite a ligação de coativadores
Ácido retinoico	RAR α,β,γ	Vitamina A				
Hormônio da tireoide	TR α,β	T_3, T_4	Fármacos hormônios da tireoide (ver Capítulo 35)			
Proliferador peroxissoma	PPAR α,β,γ,δ	Ácidos graxos, prostaglandinas	Rosiglitazona, pioglitazona (ver Capítulo 32)			
Androstano constitutivo	CAR	Androstano	Estimulação da síntese de CYP e alteração do metabolismo do fármaco (ver Capítulo 10)			
Pregnano X	PXR	Xenobióticos				

Apenas estão apresentados exemplos das classes I e II.

Essa apresentação apenas deve ser tida em conta como um guia geral da ação dos NR, visto que foram descobertos muitos outros tipos de ação. Por exemplo, alguns desses receptores podem provocar ações não genômicas – ou até mesmo genômicas – ao interagirem diretamente com fatores no citosol, ou podem ser modificados de forma covalente por

fosforilação ou por proteínas – a proteína interage com outros fatores de transcrição de tal forma que sua função é alterada (Falkenstein *et al*., 2000).

A Tabela 3.4 resume as propriedades de alguns NR comuns e com importância para os farmacologistas.

CANAIS IÔNICOS COMO ALVOS DE FÁRMACOS

Já foram discutidos os canais iônicos regulados por ligantes como um dos quatro principais tipos de receptores de fármacos. Existem muitos outros tipos de canais iônicos que representam importantes alvos de fármacos, embora nem sempre sejam classificados como “receptores”, por não serem alvos imediatos de neurotransmissores rápidos, mas os fármacos podem alterar sua capacidade de abrir e fechar.[18]

Receptores nucleares 

- Uma família de 48 receptores solúveis que podem detectar lipídios e sinais hormonais, além de modular a transcrição gênica
- Seus ligantes são muitos e variados, incluindo fármacos esteroides e hormonais, hormônios da tireoide, vitaminas A e D, vários lipídios e xenobióticos
- Duas categorias principais:
  - Os receptores nucleares (RN) de classe I estão presentes no citoplasma e formam homodímeros na presença de seu ligante, migrando até o núcleo. Seus ligantes são principalmente de natureza endócrina (p. ex., hormônios esteroides)
  - Os RN de classe II estão, em geral, constitutivamente presentes no núcleo e formam heterodímeros com o receptor retinoide X. Seus ligantes são, em geral, lipídios (p. ex., ácidos graxos)
- Os complexos receptores-ligantes iniciam mudanças na transcrição gênica ao se ligarem a elementos da resposta hormonal em promotores de genes e recrutarem fatores de coativação ou correpressão
- A família dos receptores é o alvo de cerca de 10% dos fármacos prescritos, e as enzimas que regulam afetam a farmacocinética de aproximadamente 60% de todos os fármacos prescritos.

A seguir, analisaremos a estrutura e a função dos canais iônicos em nível molecular; seu papel como reguladores da função celular é descrito no Capítulo 4.

Os íons são incapazes de penetrar na bicamada lipídica da membrana celular, e só podem atravessá-la com a ajuda de proteínas transmembrana na forma de canais ou transportadores. O conceito de canais iônicos foi desenvolvido nos anos 1950, com base em estudos eletrofisiológicos sobre o mecanismo de excitação da membrana (ver Capítulo 4). A eletrofisiologia, em especial a *técnica de clampeamento de voltagem* (*voltage clamp*), ainda é uma ferramenta essencial para o estudo das propriedades fisiológicas e farmacológicas dos

canais iônicos. Desde meados de 1980, quando os primeiros canais iônicos foram clonados por Numa, no Japão, uma colaboração altamente produtiva entre eletrofisiologistas e biologistas moleculares revelou muitos detalhes sobre a estrutura e o funcionamento dessas complexas moléculas. A utilização de registro *patch clamp*, que permite o estudo do comportamento de canais individuais em tempo real, vem sendo particularmente valiosa na distinção de canais com base em sua condutância e características de controle. Relatos de Hille (2001), Ashcroft (2000) e Catterall (2000) dão mais informações.

Canais iônicos consistem em moléculas proteicas organizadas para formar poros contendo água que atravessam a membrana e podem alterar seu estado entre aberto e fechado. A taxa de transferência e a direção do movimento de íons através do poro são determinadas pelo gradiente eletroquímico para o íon em questão, o que é função de sua concentração em ambos os lados da membrana, e também do potencial da membrana. Canais iônicos são caracterizados por:

- Sua seletividade por espécies particulares de íons, determinada pelo tamanho do poro e a natureza de seu revestimento
- Suas propriedades de controle (*i. e.*, a natureza do estímulo que controla a transição entre os estados aberto e fechado do canal)
- Sua arquitetura molecular.

SELETIVIDADE IÔNICA

Em geral, os canais são seletivos para cátions ou ânions. Canais cátions-seletivos podem ser seletivos para Na^+, Ca^{2+} ou K^+, ou não seletivos e permeáveis a todos os três. Os canais de ânions são principalmente permeáveis a Cl^-, embora também existam outros tipos. O efeito da modulação dos canais iônicos sobre a função celular é discutido no Capítulo 4.

MECANISMO DE COMPORTA

Canais controlados por voltagem

Estes canais se abrem quando a membrana celular é despolarizada.[19] Eles formam um grupo muito importante, visto que constituem a base do mecanismo de excitabilidade da membrana (ver Capítulo 4). Os canais mais importantes nesse grupo são os canais seletivos para sódio, potássio ou cálcio.

Em geral, a abertura (ativação) do canal induzida pela despolarização da membrana é de curta duração, mesmo quando a despolarização é mantida. Isso se deve ao fato de que, em alguns canais, a ativação inicial é seguida de um processo mais lento de inativação.

O papel dos canais controlados por voltagem na geração de potenciais de ação e no controle de outras funções celulares é descrito no Capítulo 4.

Canais controlados por ligantes

Estes canais (ver Figura 3.5) são ativados pela ligação de um ligante químico a um ponto na molécula do canal. Os neurotransmissores rápidos, tais como glutamato, acetilcolina, GABA, 5-HT e ATP (ver Capítulos 14, 16, 17 e 39), atuam dessa forma, ligando-se a pontos no exterior da membrana. Além disso, também existem canais iônicos ativados por ligantes que não respondem a neurotransmissores, mas a mudanças em seu ambiente local. Por exemplo, o canal TRPV1 nos nervos sensoriais, que medeia a geração de dor pela capsaicina, um componente ativo das pimentas, responde a prótons extracelulares quando há queda do pH dos tecidos, como ocorre com os tecidos inflamados e com o estímulo físico do calor (ver Capítulo 43).

Alguns canais ativados por ligantes na membrana plasmática respondem mais a sinais intracelulares do que extracelulares. Entre eles, os mais importantes são:

- Canais de potássio ativados por cálcio, que ocorrem na maior parte das células e se abrem, provocando a hiperpolarização da célula quando a $[Ca^{2+}]_i$ aumenta
- Canais de cloreto ativados por cálcio, largamente presentes nas células excitáveis e não excitáveis, onde estão envolvidos em várias funções, como secreção epitelial de eletrólitos e de água, transdução sensorial, regulação da excitabilidade cardíaca e neuronal e regulação do tônus vascular
- Canais de potássio sensíveis a ATP, que se abrem quando a concentração intracelular de ATP cai por falta de energia na célula. Esses canais, que são bastante distintos daqueles que medeiam os efeitos excitatórios do ATP extracelular, ocorrem em muitas células musculares e nervosas, e também nas células secretoras de insulina (ver Capítulo 32), em que integram o mecanismo que vincula a secreção de insulina à concentração sanguínea de glicose.

Outros exemplos de canais de membrana celular que respondem a ligantes intracelulares incluem os canais de potássio sensíveis ao ácido araquidônico e os canais de cálcio sensíveis ao DAG, cujas funções ainda não estão bem esclarecidas.

Canais de libera3ro de c6lcio

Os receptores IP_3 e os receptores de **rianodina** (ver Capítulo 4) são os principais de uma classe de canais de cálcio ativados por ligantes que estão presentes no retículo endoplasmático ou sarcoplasmático, e não na membrana plasmática, e que controlam a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares. O Ca^{2+} também pode ser liberado das reservas dos lisossomos pela nicotinamida-adenina-dinucleotídio-fosfato que ativa dois domínios de poros dos canais de cálcio.

Canais de c6lcio operados pelas reservas de c6lcio

Quando as reservas intracelulares de Ca^{2+} estão esgotadas, os “canais operados pela reserva de cálcio” (SOC) da membrana plasmática abrem-se para permitir sua entrada. O mecanismo por intermédio do qual essa operação ocorre envolve a interação de uma proteína sensora de

Ca^{2+} na membrana do retículo endoplasmático com um canal de Ca^{2+} na membrana plasmática (Stathopulos e Ikura, 2017). Em resposta aos GPCR que provocam a liberação de Ca^{2+}, a abertura desses canais faz com que a concentração do Ca^{2+} livre citosólico $[Ca^{2+}]_i$ permaneça elevada mesmo quando as reservas intracelulares estão em baixa e também providencia uma forma de reabastecimento dessas reservas (ver Capítulo 4).

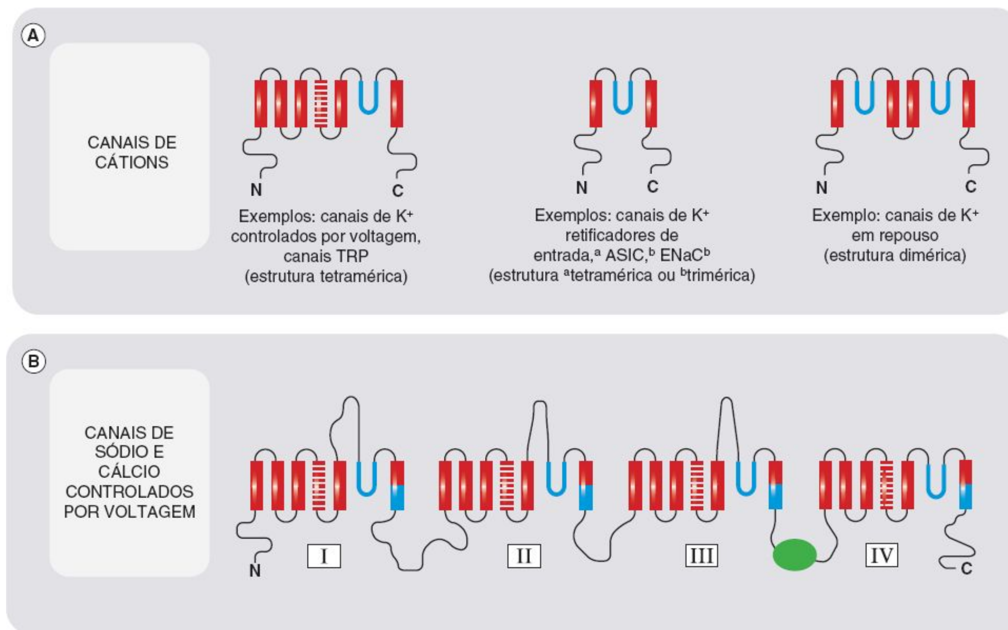


Figura 3.20 **Arquitetura molecular dos canais iônicos.** Os *retângulos vermelhos e azuis* representam as α-hélices que atravessam a membrana. Os *grampos azuis* são domínios em alça do poro (P), presentes em muitos canais, sendo os *retângulos azuis* as regiões formadoras dos poros das α-hélices que atravessam a membrana. Os *retângulos listrados* representam as regiões sensoras de voltagem dos canais controlados por voltagem. O *símbolo verde* representa a partícula inativadora dos canais de sódio controlados por voltagem. Mais informações sobre canais iônicos são dadas no Capítulo 4. *ASIC*, canal iônico sensível a ácido; *ENaC*, canal epitelial de sódio; *TRP*, canal de receptor de potencial transitório.

ARQUITETURA MOLECULAR DOS CANAIS IÔNICOS

▼ Os canais iônicos são moléculas grandes e elaboradas. Seus padrões estruturais característicos foram revelados à medida que se foi acumulando conhecimento a respeito de suas sequência e estrutura, desde meados dos anos 1980, quando o primeiro canal de sódio dependente de voltagem foi clonado. Os principais subtipos de estrutura são apresentados na Figura 3.20. Todos consistem em vários domínios (quatro, frequentemente) que são semelhantes ou idênticos entre si, organizados tanto sob a forma de um conjunto oligomérico de subunidades separadas quanto sob a forma de uma grande proteína. Cada

subunidade ou domínio contém um conjunto de duas a seis hélices transmembranares.

Em geral, os canais controlados por voltagem incluem uma hélice transmembrana que contém aminoácidos básicos (*i. e.*, positivamente carregados) em abundância. Quando a membrana é despolarizada, de forma que o interior da célula se torna menos negativo, essa região – o sensor de voltagem – move-se levemente em direção à superfície externa da membrana, o que tem o efeito de abrir o canal (Bezanilla, 2008). Muitos canais controlados por voltagem também mostram *inativação*, o que acontece quando um apêndice intracelular da proteína de canal se move para obliterar o canal pelo lado de dentro. Os canais de sódio e cálcio controlados por voltagem são notáveis, na medida em que toda sua estrutura com quatro domínios de seis hélices consiste em uma única e enorme proteína, estando os domínios unidos por alças intracelulares de tamanhos variáveis (Figura 3.20B). Os canais de potássio compreendem a classe mais numerosa e heterogênea.[20] Os canais de potássio controlados por voltagem lembram os canais de sódio, exceto por serem constituídos de quatro subunidades em vez de uma única cadeia longa. A classe dos canais de potássio conhecidos como "canais retificadores de entrada", graças às suas propriedades biofísicas, possui a estrutura de duas hélices mostrada na Figura 3.20A, enquanto outros são classificados como canais com "domínio de dois poros", pois cada subunidade contém duas alças P.

Os vários padrões arquitetônicos mostrados na Figura 3.20 são apenas alguns da grande diversidade molecular dos canais iônicos. Em todos os casos, as subunidades individuais se apresentam em diversas variedades moleculares, e estas podem unir-se em diferentes combinações para formar canais funcionais na forma de *hétero-oligômeros* (distintos dos *homo-oligômeros*, constituídos de subunidades idênticas). Além disso, as estruturas descritas que formam o canal estão habitualmente associadas a outras proteínas de membrana, o que afeta, de modo significativo, suas propriedades funcionais. Por exemplo, o canal de potássio controlado por ATP associa-se ao *receptor de sulfonilureias* (SUR), e é através dessa ligação que vários fármacos (incluindo agentes antidiabéticos da classe das sulfonilureias; ver Capítulo 32) regulam o canal. Um bom progresso tem sido alcançado na compreensão da relação entre a estrutura molecular e o funcionamento do canal iônico, porém ainda temos apenas uma compreensão fragmentada do papel fisiológico de muitos desses canais. Muitos fármacos importantes exercem seus efeitos, direta ou indiretamente, influenciando o funcionamento do canal.

FARMACOLOGIA DOS CANAIS IΦNICOS

▼ Muitos fármacos e mediadores fisiológicos descritos neste livro exercem seus efeitos por meio da alteração do comportamento dos canais iônicos.

A regulação e a permeação dos canais iônicos controlados por voltagem e controlados por ligantes são moduladas por muitos fatores, incluindo os seguintes:

- *Ligantes que se ligam diretamente a vários pontos na proteína do canal*. Estes incluem vários fármacos e toxinas que agem de diferentes maneiras, como, por exemplo, mediante bloqueio do canal ou afetando o mecanismo de comporta, facilitando ou inibindo a abertura do canal
- *Mediadores e fármacos que agem de modo indireto, principalmente por ativação de GPCR*. Estes últimos produzem seus efeitos principalmente afetando o estado de fosforilação de aminoácidos individuais localizados na região intracelular da proteína do canal. Como já descrito, essa modulação envolve a produção de segundos mensageiros que ativam as proteinoquinases. A abertura do canal pode ser facilitada ou inibida, dependendo de quais resíduos são fosforilados. É dessa maneira que fármacos como agonistas do β-adrenorreceptor (ver Capítulo 15) afetam o funcionamento dos canais de cálcio e potássio, produzindo uma ampla gama de efeitos celulares
- *Sinais intracelulares, particularmente Ca^{2+} e nucleotídios como ATP e GTP* (ver Capítulo 4). Muitos canais iônicos possuem pontos de ligação para esses mediadores intracelulares. A $[Ca^{2+}]_i$ aumentada abre certos tipos de canais de potássio e de cloro, e inativa os canais de cálcio controlados por voltagem. Como descrito no Capítulo 4, a própria $[Ca^{2+}]$ é afetada pela função dos canais iônicos e dos GPCR. O ATP intracelular liga-se a e fecha uma família de canais de potássio conhecidos como canais de potássio controlados por ATP (ver Capítulo 32), que também são sensíveis a fármacos como as sulfonilureias. Os nucleotídios cíclicos intracelulares, cAMP e GMPc, ativam os canais permeáveis a íons cálcio, sódio ou a íons potássio.

A Figura 3.21 resume os principais locais e mecanismos por meio dos quais os fármacos afetam os canais de sódio controlados por voltagem, um exemplo típico desse tipo de alvo de fármacos.

CONTROLE DA EXPRESSΓO DE RECEPTORES

As proteínas receptoras são sintetizadas pelas células que as expressam, e o nível de expressão em si é controlado pelas vias anteriormente descritas, por eventos mediados por receptores. Não é mais possível pensar em receptores como os elementos fixos dos sistemas de controle celular, respondendo a mudanças na concentração de ligantes e iniciando o efeito através da via de transdução do sinal – eles próprios estão sujeitos à regulação. Em geral, a regulação a curto prazo da função do receptor ocorre por meio de *dessensibilização*, como discutido anteriormente. A regulação a longo prazo ocorre mediante *aumento ou diminuição da expressão do receptor.* Exemplos desse tipo de controle incluem a proliferação de vários receptores pós-sinápticos após desnervação (ver Capítulo 13), a regulação positiva (*up-regulation*) de vários receptores acoplados à proteína G e receptores de citocinas em resposta à inflamação (ver Capítulo 18) e a indução de receptores de fatores de crescimento por certos vírus tumorais (ver Capítulo 6). O tratamento com fármacos a longo prazo invariavelmente induz respostas adaptativas que, em especial com fármacos que agem no sistema nervoso central, podem limitar sua eficácia, como na tolerância ao ópio (ver Capítulo 43), ou podem tornar-se a base para a eficácia terapêutica. Neste último caso, pode desencadear, de forma muito lenta, o efeito terapêutico (p. ex., com fármacos antidepressivos; ver Capítulo 48). É provável que mudanças na expressão do receptor, secundariamente à ação imediata do fármaco, estejam envolvidas em efeitos lentos desse tipo – um tipo de "farmacologia secundária" cuja importância só recentemente está se tornando mais clara. Os mesmos princípios se aplicam a outros alvos de fármacos além dos receptores (canais iônicos, enzimas, transportadores etc.), em que mudanças adaptativas na expressão e no funcionamento seguem a administração a longo prazo de um fármaco, o que resulta, por exemplo, na resistência a certos medicamentos antineoplásicos (ver Capítulo 57).

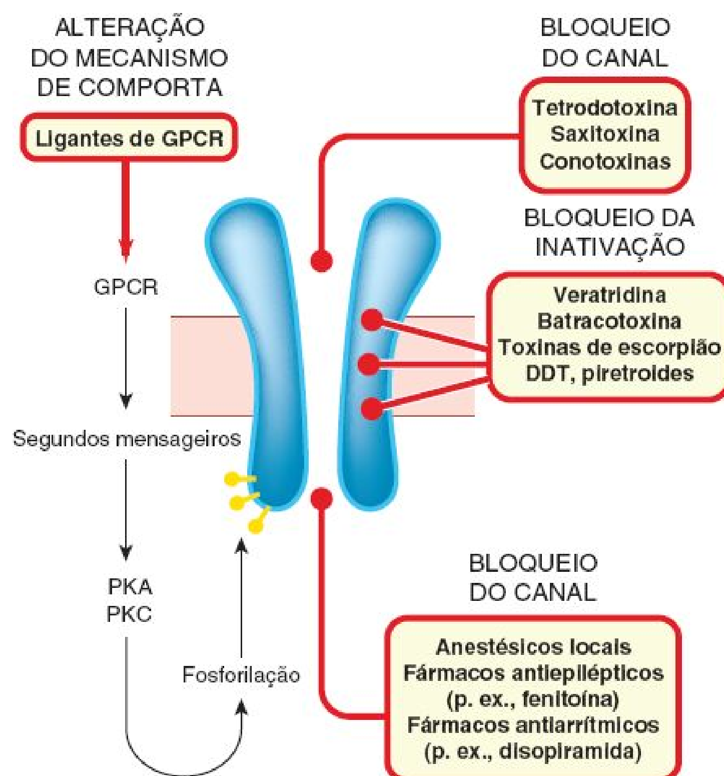


Figura 3.21 **Domínios de ligação de fármacos dos canais de sódio controlados por voltagem (ver Capítulo 44).** A multiplicidade, os diferentes pontos de ligação e os efeitos parecem ser típicos para muitos canais iônicos. *DDT*, diclorodifeniltricloroetano (dicofano, um inseticida bem conhecido); *GPCR*, receptor acoplado à proteína G; *PKA*, proteinoquinase A; *PKC*, proteinoquinase C.

RECEPTORES E DOEN3AS

A crescente compreensão da função dos receptores em termos moleculares revelou várias doenças diretamente ligadas ao mau funcionamento do receptor. Os principais mecanismos envolvidos são:

- Autoanticorpos direcionados contra proteínas receptoras
- Mutações nos genes que codificam receptores, canais iônicos e proteínas envolvidos na transdução do sinal.

Um exemplo do primeiro mecanismo é a *miastenia gravis* (ver Capítulo 14), uma doença da junção neuromuscular que se deve a autoanticorpos que inativam os receptores nicotínicos da acetilcolina. Autoanticorpos também podem mimetizar o efeito de agonistas, como ocorre em muitos casos de hipersecreção da tireoide, causada pela ativação de receptores de **tirotropina** (ver Capítulo 35).

Mutações herdadas de genes que codificam GPCR respondem por vários estados patológicos (Stoy e Gurevich, 2015). Receptores mutados dos hormônios **vasopressina** e **adrenocorticotrófico** (ver Capítulos 30 e 34) podem resultar em resistência a esses hormônios. Mutações em receptores podem acarretar a ativação dos mecanismos efetores na ausência do agonista. Um deles envolve o receptor para tirotropina, produzindo secreção contínua de hormônio da tireoide; outro envolve o receptor para o hormônio luteinizante, provocando puberdade precoce. Polimorfismos do adrenorreceptor são comuns em seres humanos, e estudos recentes sugerem que certas mutações do β_2-adrenorreceptor, embora não sejam causadoras diretas de doença, estão associadas à redução da eficácia dos agonistas do β-adrenorreceptor no tratamento da asma (ver Capítulo 29) e a um mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, potencialmente por meio de *mutações constitutivamente ativas* que geram receptores ativos na ausência de quaisquer agonistas (ver Capítulo 22). Mutações em proteínas G também podem causar doenças (Spiegel e Weinstein, 2004). Por exemplo, mutações de uma subunidade Gα particular causam uma forma de *hipoparatireoidismo*, enquanto mutações de uma subunidade Gβ provocam hipertensão. Muitos cânceres estão associados a mutações dos genes que codificam os receptores de fatores de crescimento, quinases e outras proteínas envolvidas na transdução de sinal (ver Capítulo 6).

As mutações nos canais iônicos operados por ligantes ($GABA_A$ e nicotínico) e em outros canais iônicos (Na^+ e K^+) que alteram sua função deram origem a certas formas de epilepsia idiopática (ver Capítulo 46 e Poduri e Lowenstein, 2011).

Visto que a família de receptores NR desempenha papel fundamental em regulação e coordenação do crescimento, desenvolvimento e organogênese, reprodução, sistema

imunológico e muitos outros processos biológicos fundamentais, não é de surpreender que muitas doenças estejam associadas ao mau funcionamento do sistema NR. Tais condições incluem inflamação, câncer, diabetes, doença cardiovascular, obesidade e distúrbios reprodutivos (Kersten *et al.,* 2000; Murphy e Holder, 2000).

A pesquisa sobre os polimorfismos genéticos que alteram os receptores, as moléculas de sinalização, os canais iônicos e as enzimas efetoras tem progredido rapidamente. Espera-se que, em futuro próximo, seja possível haver melhor compreensão acerca das diferenças entre os indivíduos em sua suscetibilidade à doença e na resposta aos fármacos terapêuticos (ver Capítulo 58).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

IUPHAR/BPS. Guide to Pharmacology. www.guidetopharmacology.org/. (*Lista abrangente das propriedades moleculares e farmacológicas de receptores conhecidos e dos canais iônicos – também transportadores – e algumas enzimas envolvidas na transdução do sinal*).

Nelson, N., 1998. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. J. Neurochem. 71, 1785–1803. (*Artigo de revisão descrevendo as características moleculares das diferentes famílias de neurotransmissores*)

Canais iônicos

Ashcroft, F.M., 2000. Ion Channels and Disease. Academic Press, London. (*Livro-texto útil que cobre todos os aspectos da fisiologia dos canais iônicos e sua relevância para doenças, com muitas informações farmacológicas*)

Bezanilla, F., 2008. How membrane proteins sense voltage. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 323–332. (*Revisão de estudos recentes sobre como as proteínas de membrana respondem às alterações no potencial transmembrana*)

Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26, 13–25. (*Revisão geral sobre estrutura, função e farmacologia dos canais de sódio*)

Colquhoun, D., 2006. Agonist-activated ion channels. Br. J. Pharmacol. 147, S17–S26. (*Análise crítica da relação entre ligação agonista e abertura de canal*)

Halliwell, R.F., 2007. A short history of the rise of the molecular pharmacology of ionotropic drug receptors. Trends Pharmacol. Sci. 28, 214–219. (*Bom resumo sobre as principais descobertas neste campo*)

Hille, B., 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Sunderland. (*Relato claro e detalhado sobre os princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase em suas propriedades biológicas*)

North, R.A., 2002. Molecular physiology of P2X receptors. Physiol. Rev. 82, 1013–1067. (*Análise enciclopédica da estrutura e função do receptor P2X*)

Poduri, A., Lowenstein, D., 2011. Epilepsy genetics—past, present, and future. Curr. Opin. Genet. Dev. 21, 325–332.

Stathopulos, P.B., Ikura, M., 2017. Store operated calcium entry: From concept to structural mechanisms. Cell Calcium 63, 3–7.

Receptores acoplados à proteína G

AbdAlla, S., Lother, H., El Massiery, A., Quitterer, U., 2001. Increased AT_1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. Nat. Med. 7, 1003–1009. (*O primeiro caso de heterodimerização defeituosa do GPCR relacionada a uma doença humana*)

Adams, M.N., Ramachandran, R., Yau, M.K., et al., 2011. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. Pharmacol. Ther. 130, 248–282. (*Revisão extensiva do tema*)

Audet, M., Bouvier, M., 2012. Restructuring G protein-coupled receptor activation. Cell 151, 14–23. (*Análise dos recentes desenvolvimentos relacionados à cristalização do receptor acoplado à proteína G*)

Conigrave, A.D., Quinn, S.J., Brown, E.M., 2000. Cooperative multi-modal sensing and therapeutic implications of the extracellular Ca^{2+}-sensing receptor. Trends Pharmacol. Sci. 21, 401–407. (*Breve relato do receptor sensor de Ca^{2+}, um tipo anômalo de GPCR*)

Costa, T., Cotecchia, S., 2005. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G protein-coupled receptors. Trends Pharmacol. Sci. 26, 618–624. (*Cuidadosa e clara revisão das ideias relativas à ativação constitutiva de receptores e aos agonistas inversos*)

Ferré, S., Casadó, V., Devi, L.A., et al., 2015. G protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. Pharmacol. Rev. 66, 413–434. (*Revisão abrangente de oligomerização de GPCR e as implicações para a farmacologia e sinalização celular*)

Fredriksson, R., Schiöth, H.B., 2005. The repertoire of G protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. Mol. Pharmacol. 67, 1414–1425. (*Estimativa do número de genes GPCR em diferentes espécies – aproximadamente quinhentos a mais em camundongos do que em humanos!*)

Kelly, E., Bailey, C.P., Henderson, G., 2008. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S379–S388. (*Revisão curta dos principais mecanismos de dessensibilização do GPCR*)

Kenakin, T., Christopoulos, A., 2013. Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 205–216. (*Discussão detalhada das dificuldades na medição da eficácia agonista e viés*)

Liu, F., Wan, Q., Pristupa, Z., et al., 2000. Direct protein–protein coupling enables cross-talk between dopamine D_5 and γ-aminobutyric acid A receptors. Nature 403, 274–280. (*A primeira demonstração de acoplamento direto de um GPCR com um canal iônico. Atenção, não se trata de uma proteína G!*)

Manglik, A., Lin, H., Aryal, D.K., et al., 2016. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. Nature 537, 185–190. (*Estimulante relato do uso de modelagem molecular computacional no desenho de um novo agonista do receptor opioide*)

Milligan, G., Kostenis, E., 2006. Heterotrimeric G proteins: a short history. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), 46–55.

Offermanns, S., 2003. G proteins as transducers in transmembrane signalling. Prog. Biophys. Mol. Biol. 83, 101–130. (*Revisão detalhada dos subtipos de proteína G e de sua função na transdução de sinais*)

Oldham, W.M., Hamm, H.E., 2008. Heterotrimeric G protein activation by G protein-coupled receptors. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 60–71. (*Revisão útil sobre a estrutura e a função das proteínas G*)

Pierce, K.L., Lefkowitz, R.J., 2001. Classical and new roles of β-arrestins in the regulation of G protein-coupled receptors. Nat. Rev. Neurosci. 2, 727–733. (*Boa análise da sinalização não mediada por proteína G dos GPCR através da arrestina*)

Ramachandran, R., Noorbakhsh, F., defea, K., Hollenberg, M.D., 2012. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 69–86.

Sexton, P.M., Poyner, D.R., Simms, J., Christopoulos, A., Hay, D.L., 2012. RAMPs as drug targets. Adv. Exp. Med. Biol. 744, 61–74.

Simonds, W.F., 1999. G protein regulation of adenylate cyclase. Trends Pharmacol. Sci. 20, 66–72. (*Revisão sobre os mecanismos pelos quais as proteínas G afetam a adenilato ciclase em nível de estrutura molecular*)

Sjögren, B., 2017. The evolution of regulators of G protein signalling proteins as drug targets – 20 years in the making: IUPHAR Review 21. Br. J. Pharmacol. 174, 427–437. (*Descrição útil do funcionamento das proteínas RGS e seu potencial como alvos de fármacos*)

Sounier, R., Mas, C., Steyaert, J., et al., 2015. Propagation of conformational changes during □-opioid receptor activation. Nature 524, 375–378. (*Descreve o uso de RM para estudar mudanças conformacionais em um GPCR após ativação agonista*)

Spiegel, A.M., Weinstein, L.S., 2004. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Med. 55, 27–39. (*Artigo pequeno de revisão*)

Stoy, H., Gurevich, V.V., 2015. How genetic errors in GPCRs affect their function: Possible therapeutic strategies. Genes Dis. 2, 108–132. (*Revisão extensiva com muitos exemplos de mutações de GPCR associadas a doenças*)

Xie, G.X., Palmer, P.P., 2007. How regulators of G protein signalling achieve selective regulation. J. Mol. Biol. 366, 349–365. (*Revisão geral sobre as proteínas RGS e como funcionam*)

Zhang, D., Zhao, Q., Wu, B., 2015. Structural studies of G protein-coupled receptors. Mol. Cells 38, 836–842. (*Revisão informativa de estruturas de cristal GPCR*)

Transdução de sinal

Avruch, J., 2007. MAP kinase pathways: the first twenty years. Biochim. Biophys. Acta 1773, 1150–1160. (*Abordagem geral resumida. Um de vários artigos sobre a MAP-quinase*)

Bishop, A.L., Hall, R.A., 2000. Rho-GTPases and their effector proteins. Biochem. J. 348, 241–255. (*Artigo geral sobre o sistema quinase Rho/Rho e as várias vias e funções que controla*)

Brzostowski, J.A., Kimmel, A.R., 2001. Signaling at zero G: G protein-independent functions for 7TM receptors. Trends Biochem. Sci. 26, 291–297. (*Artigo sobre as provas da sinalização GPCR que não envolvem proteínas G e o conflito com os dogmas existentes*)

Vanhaesebroeck, B., Leevers, S.J., Panayotou, G., Waterfield, M.D., 1997. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. Trends Biochem. Sci. 22, 267–272. (*Revisado pelo grupo que descobriu as PI-3 quinases, resumindo as múltiplas vias de seus mecanismos de sinalização – muito ampliado desde 1997*)

Receptores ligados a quinases

Cohen, P., 2002. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 309–315. (*Revisão geral dos aspectos farmacológicos das proteinoquinases*)

Cook, D.N., Pisetsky, D.S., Schwartz, D.A., 2004. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat. Immunol. 5, 975–979. (*Revisão que enfatiza o papel dessa classe de tirosinoquinases receptoras em muitas doenças humanas*)

Delcourt, N., Bockaert, J., Marin, P., 2007. GPCR-jacking: from a new route in RTK signalling to a new concept in GPCR activation. Trends Pharmacol. Sci. 28, 602–607. (*Apresenta exemplos de "comunicação cruzada" entre as vias de sinalização de GPCR e RTK*)

Hubbard, S.R., Miller, W.T., 2007. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. Curr. Opin. Cell Biol. 19, 117–123 (*Revisão sobre os recentes resultados estruturais mostrando o mecanismo de dimerização e sinalização de RTK*)

Ihle, J.N., 1995. Cytokine receptor signalling. Nature 377, 591–594.

Jin, J., Pawson, T., 2012. Modular evolution of phosphorylation-based signalling systems. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 367, 2540–2555. (*Artigo informativo sobre a sinalização do receptor quinase*)

Karin, M., Yamamoto, Y., Wang, M., 2004. The IKK-NF□B system: a treasure trove for drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 17–26. (*Descreve o fator de transcrição NFκB, que desempenha papel crucial na inflamação, e seu controle pelas cascatas das quinases*)

Receptores nucleares

Bourguet, W., Germain, P., Gronemeyer, H., 2000. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. Trends Pharmacol. Sci. 21, 381–388. (*Revisão acessível que se concentra na distinção entre os efeitos dos agonistas e os dos antagonistas em nível molecular*)

Burris, T.P., Solt, L.A., Wang, Y., et al., 2013. Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. Pharmacol. Rev. 65, 710–778. (*Descrição muito abrangente da ação dos fármacos em receptores nucleares. De leitura pouco leve, mas vale a pena se realmente quiser aprofundar este assunto fascinante*)

Evans, R.M., Mangelsdorf, D.J., 2014. Nuclear receptors, RXR, and the big bang. Cell 157, 255–266. (*Revisão de fácil leitura de receptores nucleares que se concentram no papel fundamental que o RXR desempenha em muitos dos sistemas fisiológicos de sinalização cruciais. Contém muito material de base útil sobre receptores nucleares e sua história*)

Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., Feuring, M., Wehling, M., 2000. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid non-genomic effects. Pharm. Rev. 52, 513–553. (*Artigo de revisão abrangente que descreve os efeitos "não clássicos" dos esteroides*)

Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., Laudet, V., 2006. Overview of nomenclature of nuclear receptors. Pharmacol. Rev. 58, 685–704. (*Revisão autorizada e abrangente que lida com a biologia do receptor, assim como com a nomenclatura. Recomendada*)

Kersten, S., Desvergne, B., Wahli, W., 2000. Roles of PPARs in health and disease. Nature 405, 421–424. (*Revisão geral de uma importante classe de receptores nucleares*)

di Masi, A., De Marinis, E., Ascenzi, P., Marino, M., 2009. Nuclear receptors CAR and PXR: molecular, functional, and biomedical aspects. Mol. Aspects Med. 30, 297–343. (*Abordagem bastante completa sobre o papel desempenhado por esses receptores nucleares no metabolismo xenobiótico, abordando também alguma informação útil generalista sobre a família dos receptores*)

Levin, E.R., Hammes, S.R., 2016. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 17, 783–797. (*Este artigo analisa a crescente evidência de que alguns dos principais efeitos dos esteroides são mediados por populações de receptores nucleares fora do núcleo e descreve as redes muitas vezes complexas através das quais elas produzem tais efeitos*)

Murphy, G.J., Holder, J.C., 2000. PPAR-γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. Trends Pharmacol. Sci. 21, 469–474. (*Registro da importância emergente dos receptores nucleares da família PPAR como alvos terapêuticos*)

Santos, G.M., Fairall, L., Schwabe, J.W.R., 2011. Negative regulation by nuclear receptors: a plethora of mechanisms. Trends Endocrinol. Metab. 22, 87–93. (*Introdução muito acessível e bem escrita a um assunto muito complexo. Altamente recomendável*)

Shiau, A.K., Barstad, D., Loria, P.M., et al., 1998. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell 95, 927–937.

---

[1] Os canais iônicos e as propriedades elétricas que eles conferem às células estão envolvidos em todas as características humanas que nos distinguem das pedras do campo. (Armstrong CM, 2003. Voltage-gated K channels. Sci. STKE 188, re10).

[2] Um termo singularmente dickensiano que parece inapropriadamente condescendente. Pelo fato de podermos assumir que esses receptores desem-penham papéis definidos na sinalização fisiológica, sua "orfandade" reflete nossa ignorância, e não seu *status*. Mais informação sobre receptores ór-fãos em <www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=115#16>.

[3] Aqui, no enfoque dos receptores, estão incluídos os canais iônicos controlados por ligantes como exemplo de uma família de receptores. Outros tipos de canais iônicos são descritos mais adiante (p. 46); muitos deles são também alvos de fármacos, embora não sejam receptores no sentido estrito.

[4] Há 865 GPCR no homem, compreendendo 1,6% do genoma (Fredricksson e Schiöth, 2005). Acredita-se que cerca de 500 deles sejam receptores de odor, envolvidos nas sensações de olfato e paladar, sendo os demais receptores para mediadores endógenos conhecidos ou desconhecidos – o suficiente para manter os farmacologistas ocupados ainda por um bom tempo.

[5] O termo *receptor nuclear* não é muito adequado porque alguns estão, na verdade, localizados no citosol e deslocam-se para o compartimento nuclear na presença de um ligante.

[6] Os receptores para 5-HT (ver Capítulo 16) são atualmente os campeões de diversidade, com 13 subtipos de GPCR e 1 canal iônico dependente de ligante, respondendo todos ao mesmo ligante endógeno.

[7] Nos estudos iniciais, o raio elétrico Torpedo foi usado para isolar e purificar o receptor nicotínico, uma vez que expressa uma densidade muito alta de receptores nicotínicos nas suas eletroplacas. Agora compreende-se que a composição da subunidade dos receptores nicotínicos neuromusculares (ver Capítulo 14) e neuronais (ver Capítulos 14 e 40) de mamíferos são diferentes dos receptores Torpedo, mas aqui concentramo-nos no receptor Torpedo para manter a simplicidade.

[8] Entretanto, os exemplos de promiscuidade estão aumentando. Os hormônios esteroides, normalmente fiéis aos receptores nucleares, interagem ocasionalmente com canais iônicos e GPCR, e alguns eicosanoides agem nos receptores nucleares, bem como nos GPCR. A natureza tem a mente muito aberta, embora tais exemplos sejam responsáveis por deixar os farmacologistas aborrecidos e os estudantes em desespero.

[9] O receptor sensor de Ca^{2+} (Conigrave *et al.*, 2000) é um GPCR incomum que é ativado não pelos mediadores convencionais, mas sim pelo Ca^{2+} extracelular, na faixa de 1 a 10 mmol/l – uma afinidade extremamente baixa, em comparação com outros agonistas de GPCR. Esse receptor é expresso em células da glândula paratireoide e tem por função regular a concentração de Ca^{2+} extracelular mediante controle da secreção do paratormônio (ver

Capítulo 37). Esse mecanismo homeostático é bastante distinto dos mecanismos de regulação do Ca^{2+} intracelular discutidos no Capítulo 4.

[10] As pequenas moléculas hidrofílicas chegam ao seu sítio de ligação a partir do espaço extracelular através do poro hidrofílico; no entanto, para moléculas altamente lipofílicas, como as que ativam os receptores de canabinoide CB_1 e lisofosfolipídicos S1 P_1, a entrada parece ser o canal de acesso inserido na membrana no lado do receptor.

[11] No passado, muitos compostos de chumbo vieram da triagem de bibliotecas químicas (ver Capítulo 60). Nenhuma inspiração foi necessária, apenas ensaios robustos, grandes computadores e robótica eficiente. Agora, com a geração de estruturas de cristal, mudamos para uma era mais sofisticada na descoberta de fármacos.

[12] Estes receptores eram anteriormente chamados receptores ativados por proteinase.

[13] Em humanos, há 21 subtipos conhecidos de G□, 6 de G□ e 12 de Gγ, formando, em tese, cerca de 1.500 variantes do trímero. Pouco se sabe sobre o papel dos diferentes subtipos □, □ e γ, mas seria leviano pensar que as variações são funcionalmente irrelevantes. Por ora, você não ficará surpreso (ainda que fique um pouco confuso) com esse grau de heterogeneidade molecular, já que esse é o caminho da evolução.

[14] Abreviações alternativas para esses mediadores são PtdIns (PI), PtdIns (4,5)-P_2 (PIP_2), Ins (1,4,5)-P_3 (IP_3).

[15] PKC foram originalmente denominadas como proteinoquinases dependentes de Ca^{2+} (PKC), em oposição a PKA dependente de cAMP. Embora posteriormente se tenha descoberto que os subtipos não são dependentes de Ca^{2+}, o nome do PKC ficou associado.

[16] *v-**Src*** é um gene encontrado no vírus do sarcoma de Rous que codifica uma tirosinoquinase que causa sarcoma (um tumor maligno) em galinhas – verificou-se ter uma sequência intimamente relacionada ao gene da própria galinha, denominado c-Src (para celular em vez de Src viral). Este foi o primeiro oncogene a ser descoberto, em 1979.

[17] A proteinoquinase B foi nomeada para preencher a lacuna entre a proteinoquinase A (dependente de cAMP) e a proteinoquinase C (dependente de Ca^{2+}). Como é possível notar, a nomenclatura é altamente imaginativa!

[18] Na verdade, a distinção entre canais controlados por ligante e outros canais iônicos é arbitrária. Ao agruparmos canais controlados por ligantes com outros tipos de receptor neste livro, estamos respeitando a tradição histórica estabelecida por Langley e outros, que foram os primeiros a definir receptores no contexto da ação da acetilcolina na junção neuromuscular. No futuro, o avanço da biologia molecular pode forçar-nos a reconsiderar essa questão semântica, mas, por ora, não há por que não manter a tradição farmacológica.

[19] Há sempre uma exceção à regra! Os membros da família HCN de canais de potássio encontrados em neurônios e células do músculo cardíaco são ativados por hiperpolarização.

[20] O genoma humano codifica mais de 70 subtipos diferentes de canais de potássio – o que significa ou um pesadelo ou uma oportunidade de ouro para o farmacologista, dependendo da perspectiva de cada um.

4 Como Agem os Fármacos | Aspectos Celulares – Excitação, Contração e Secreção

CONSIDERA3XES GERAIS

A conexão entre um fármaco que interage com um alvo molecular e seus efeitos fisiopatológicos, como, por exemplo, uma eventual alteração na concentração plasmática de glicose ou diminuição do tamanho de um tumor, envolve eventos no campo celular. Independentemente de qual seja sua função fisiológica especializada, as células geralmente compartilham o mesmo repertório de mecanismos de sinalização. Nos próximos quatro capítulos, descreveremos os componentes desse repertório que são particularmente importantes para que se entenda a ação de um fármaco na célula. Neste capítulo, descrevemos os mecanismos que operam principalmente em uma escala de tempo curta (de milissegundos a horas), especialmente excitação, contração e secreção, que são responsáveis por muitas respostas fisiológicas; o Capítulo 5 analisa como os biofármacos e a terapia gênica podem alterar os comportamentos químicos da célula para ter seus efeitos desejados; o Capítulo 6 aborda os processos mais lentos (em geral, de dias a meses), incluindo divisão, crescimento, diferenciação e morte celular, que determinam a estrutura e a constituição do organismo; o Capítulo 7 descreve os mecanismos de defesa do hospedeiro.

A regulação da função celular a curto prazo depende, principalmente, dos seguintes componentes e mecanismos que regulam a concentração de Ca^{2+} livre no citosol $[Ca^{2+}]_i$ ou são regulados por ela:

- Canais iônicos e transportadores na membrana plasmática

- Armazenamento e liberação de Ca^{2+} pelas organelas intracelulares
- Regulação Ca^{2+}-dependente de enzimas, proteínas contráteis e proteínas vesiculares.

Uma abordagem mais detalhada dos tópicos apresentados neste capítulo pode ser encontrada em Berridge (2014) e Kandel *et al*. (2012).

Como a $[Ca^{2+}]_i$ desempenha papel fundamental na função celular, uma grande variedade dos efeitos dos fármacos resulta da interferência em um ou mais desses mecanismos. O conhecimento dos detalhes moleculares e celulares aumentou consideravelmente na última década, e, aqui, nos concentraremos nos aspectos que ajudam a explicar os efeitos dos fármacos.

REGULAЗГO DO CБLCIO INTRACELULAR

Desde a famosa observação casual do técnico Sydney Ringer em 1882, que mostrou que o uso de água da torneira, e não água destilada, para a solução nutritiva de corações isolados de sapos, permitiria que eles continuassem a apresentar contrações, o papel do Ca^{2+} como regulador essencial da função celular nunca mais foi questionado. Muitos fármacos e mecanismos fisiológicos operam, direta ou indiretamente, influenciando a $[Ca^{2+}]_i$. Aqui, consideraremos os principais mecanismos por meio dos quais é regulada e, mais adiante, descreveremos como a $[Ca^{2+}]_i$ controla a função celular. O Capítulo 3 apresenta os detalhes dos componentes moleculares e alvos dos fármacos, enquanto os capítulos posteriores apresentam uma descrição dos efeitos dos fármacos na função fisiológica integrada.

No início dos anos 1970, o estudo da regulação do Ca^{2+} deu um passo muito grande com o desenvolvimento das técnicas de fluorescência baseadas na fotoproteína sensível ao Ca^{2+}, a *equorina*, e de corantes como o *Fura-2*, que permitiram, pela primeira vez, que a $[Ca^{2+}]_i$ livre fosse continuamente monitorada em células vivas, com um alto nível de resolução temporal e espacial.

A maior parte do Ca^{2+} na célula em repouso está retida em organelas, especialmente no *retículo endoplasmático* (RE) ou *sarcoplasmático* (RS) e

nas mitocôndrias, e o nível de $[Ca^{2+}]_i$ livre é mantido baixo, em cerca de 100 nmol/l. A concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular, $[Ca^{2+}]^0$, é de aproximadamente 2,4 nmol/l, havendo, assim, um grande gradiente de concentração que favorece a entrada de Ca^{2+}. A $[Ca^{2+}]_i$ é mantida baixa (a) por mecanismos de transporte ativo que ejetam o Ca^{2+} do citosol, através da membrana plasmática, e o bombeiam para o RE, e (b) pela normalmente baixa permeabilidade das membranas plasmática e do RE ao Ca^{2+}. A regulação da $[Ca^{2+}]_i$ envolve três mecanismos principais:

- Controle da entrada de Ca^{2+}
- Controle da extrusão de Ca^{2+}
- Movimento de Ca^{2+} entre o citosol e os locais de armazenamento intracelulares.

Esses mecanismos são descritos em detalhes mais adiante e resumidos na Figura 4.1.

MECANISMOS DE ENTRADA DE CБLCIO

Existem quatro vias principais pelas quais o Ca^{2+} entra na célula através da membrana plasmática:

- Canais de cálcio controlados por voltagem
- Canais de cálcio controlados por ligantes
- Canais de cálcio operados por armazenamento (SOC; do inglês, *store-operated calcium channels*)
- Troca de Na^+-Ca^{2+} (pode funcionar nas duas direções; ver *Mecanismos de extrusão de cálcio*, p. 55).

Canais de c6lcio controlados por voltagem

O trabalho pioneiro de Hodgkin e Huxley sobre as bases iônicas do potencial de ação do nervo (pp. 56-58) identificou as condutâncias de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem como seus principais participantes. Posteriormente,

descobriu-se que algumas células nervosas e musculares de invertebrados podem produzir potenciais de ação dependentes de Ca^{2+}, e não de Na^{+}, e, então, verificou-se que as células de vertebrados também apresentam canais de cálcio ativados por voltagem que permitem a entrada de quantidades substanciais de Ca^{2+} na célula quando a membrana se despolariza. Esses canais de cálcio controlados por voltagem são altamente seletivos para o Ca^{2+} (mas também podem transportar íons Ba^{2+}, que, com frequência, são usados como substitutos em experimentos eletrofisiológicos), não conduzindo Na^{+} ou K^{+}; eles estão sempre presentes em células excitáveis e fazem com que o Ca^{2+} entre na célula sempre que a membrana for despolarizada, como, por exemplo, por um potencial de ação propagado.

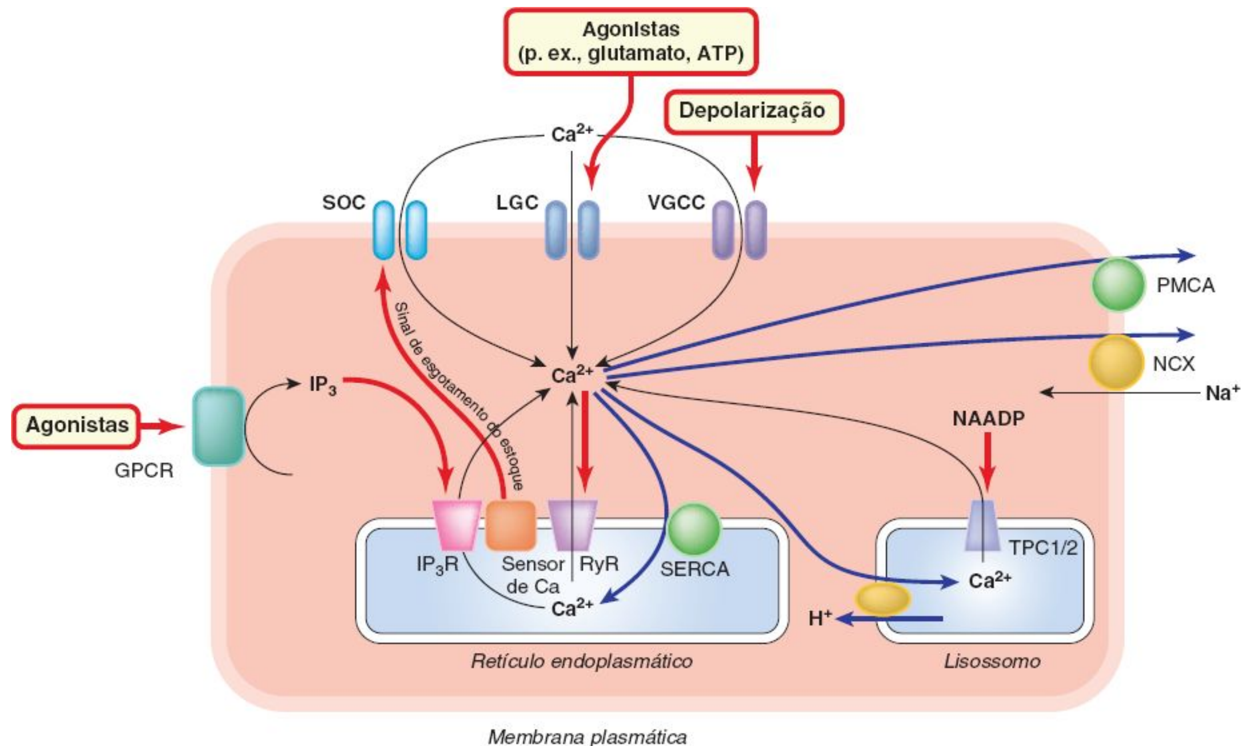


Figura 4.1 **Regulação do cálcio intracelular.** Principais vias de transferência de Ca^{2+} para dentro e para fora do citosol, retículo endoplasmático (RE) e estruturas lisossomais em uma célula típica (ver o texto para mais detalhes). *Setas pretas*: rotas de entrada para o citosol. *Setas azuis*: rotas para fora do citosol. *Setas vermelhas*: mecanismos reguladores. O *status* do estoque de Ca^{2+} no RE é monitorado pela proteína sensora Stim1, a qual interage diretamente com o canal de cálcio operado por armazenamento (SOC;

do inglês, *store-operated calcium channel*), de modo a promover entrada de Ca^{2+} quando os estoques no RE se depletam. Normalmente, $[Ca^{2+}]_i$ é mantida em cerca de 10^{-7} mol/l na célula "em repouso". As mitocôndrias (não mostradas) também funcionam como organelas de armazenamento de Ca^{2+}, mas só liberam esse Ca^{2+} em condições patológicas, como a isquemia (pp. 55-56). Existem evidências recentes de um estoque lisossômico de cálcio ativado pelo segundo mensageiro ácido nicotínico dinucleotídio fosfato (NAADP), através de um canal de cálcio com domínio de dois poros (TPC). *GPCR*, receptor acoplado à proteína G (*Gprotein-coupled receptor*); *IP_3*, trifosfato de inositol; *IP_3R*, receptor de trifosfato de inositol; LGC, canal de cátion operado por ligante (*ligand-gated calcium channel*); *NCX*, transportador de troca Na^+-Ca^{2+}; *PMCA*, Ca^{2+}-ATPase de membrana plasmática (*plasma membrane Ca^{2+}-ATPase*); *RyR*, receptor de rianodina; *SERCA*, ATPase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum ATPase*); *VGCC*, canal de cálcio operado por voltagem (*voltage-gated calcium channel*).

Uma combinação de critérios eletrofisiológicos e farmacológicos revelou cinco subtipos distintos de canais de cálcio controlados por voltagem: L, T, N, P/Q e R.[1] Os subtipos variam com relação a sua cinética de ativação e desativação, seu limiar de voltagem para ativação, sua condutância e sensibilidade aos agentes bloqueadores, conforme se observa na Tabela 4.1. A base molecular dessa heterogeneidade já foi parcialmente elucidada. A principal subunidade formadora de poros (denominada α1; ver Figura 3.20) apresenta pelo menos 10 subtipos moleculares, sendo associada a outras subunidades (β, γ e duas subunidades do mesmo gene, α2δ, ligadas por uma ponte de dissulfeto), que também existem em diferentes subtipos para formar o canal funcional. Variadas combinações dessas subunidades dão origem aos diversos subtipos fisiológicos.[2] Em geral, os canais L são particularmente importantes na regulação da contração dos músculos cardíaco e liso (p. 65); e os canais N (e também os P/Q) estão envolvidos na liberação de neurotransmissores e hormônios, enquanto os canais T medeiam a entrada de Ca^{2+} nos neurônios perto do potencial da membrana em repouso e podem controlar a velocidade de repolarização dos neurônios e das células cardíacas, bem como diversas funções dependentes de Ca^{2+}, como, por

exemplo, a regulação de outros canais, enzimas etc. Os fármacos usados na prática clínica que atuam diretamente em algumas formas de canais de cálcio incluem o grupo de "antagonistas do Ca^{2+}", formado pelas *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**), **verapamil** e **diltiazem** (utilizados por seus efeitos cardiovasculares; ver Capítulos 22 e 23), e a **gabapentina** e a **pregabalina** (usadas no tratamento de crise convulsiva, dor e ansiedade; ver Capítulos 43, 45 e 46). Muitos fármacos afetam os canais de cálcio indiretamente por meio de sua atuação nos receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3). Várias toxinas atuam seletivamente sobre um ou outro tipo de canal de cálcio (Tabela 4.1), sendo usadas como ferramentas experimentais.

Tabela 4.1 **Tipos e funções dos canais de cálcio.**

Controlado por	Principais tipos	Características	Localização e função	Efeitos dos fármacos
Voltagem	L	Limiar de ativação alto Inativação lenta	Membrana plasmática em muitas células Principal fonte de Ca^{2+} para a contração dos músculos liso e cardíaco	Bloqueado por di-hidropiridinas, verapamil, diltiazem e calciseptina (peptídio de veneno de serpente) Ativado por BayK 8644 A fosforilação por PKA (p. ex., após ativação β_1-adrenorreceptor) aumenta a abertura do canal
	N	Limiar de	Principal fonte de Ca^{2+} para a	Bloqueado pela

		ativação baixo Inativação lenta	liberação de transmissores pelas terminações nervosas	□-conotoxina GV1A (componente do veneno do caracol marinho *Conus*) e ziconotida (preparação comercializada de □-conotoxina usada no controle da dor) (ver Capítulo 43)
	T	Limiar baixo Inativação rápida	Distribuição ampla Importante no marca-passo cardíaco e nos átrios (com participação em arritmias), e também nos padrões de disparo neuronal	Bloqueado pelo mibefradil
	P/Q	Limiar de ativação baixo Inativação lenta	Terminações nervosas Liberação de transmissores	Bloqueado pela □-agatoxina-4A (componente do veneno da aranha-teia-de-funil)
	R	Limiar baixo Inativação rápida	Neurônios e dendritos Controle de padrões de disparo	Bloqueado por baixas concentrações de SNX-482 (uma toxina de um membro da família da tarântula)
IP_3	Receptor IP_3	Ativado por ligação de IP_3 e	Localizado no retículo endoplasmático/sarcoplasmático	Não é alvo direto de fármacos

		Ca^{2+}	Medeia a liberação de Ca^{2+} produzida pela ativação de GPCR	São conhecidos alguns bloqueadores experimentais Responde a agonistas e antagonistas do GPCR em diversas células
Ca^{2+}	Receptor de rianodina	Ativado diretamente no músculo estriado através do receptor de di-hidropiridina dos túbulos T. Ativado por Ca^{2+} no músculo cardíaco	Localizado no retículo endoplasmático/sarcoplasmático Via para liberação de Ca^{2+} no músculo estriado	Ativado por cafeína e ATP na presença de Ca^{2+} A rianodina ativa (concentrações baixas) e fecha (concentrações elevadas) o canal Também fechado por Mg^{2+}, bloqueadores dos canais de K^{+} e dantroleno Mutações podem levar a hipotermia maligna induzida por fármacos, morte súbita cardíaca e doença do núcleo central
Depleção de	Canais operados	Ativado por	Localizado na membrana	Ativado

estoques	por armazenamento	sensor proteico que monitora o nível dos estoques de Ca^{2+} no retículo endoplasmático	plasmática	indiretamente por agentes que depletam os estoques intracelulares (p. ex., agonistas do GPCR, tapsigargina) Não é alvo direto de fármacos

RE, retículo endoplasmático; *GPCR*, receptor acoplado à proteína G; IP_3, trifosfato de inositol; *PKA*, proteinoquinase A.

Canais regulados por ligantes

A maioria dos canais de cátions regulados por ligantes (ver Capítulo 3) que são ativados por neurotransmissores excitatórios é relativamente não seletiva, conduzindo íons Ca^{2+} e outros cátions. Nesse aspecto, o mais importante é o receptor de glutamato do tipo NMDA (ver Capítulo 39), que apresenta permeabilidade ao Ca^{2+} particularmente elevada, sendo um contribuinte de grande importância para a captação de Ca^{2+} pelos neurônios pós-sinápticos (e também pelas células gliais) no sistema nervoso central. A ativação desse receptor pode facilitar uma entrada de Ca^{2+} tão grande que a célula morre, principalmente pela ativação de proteases dependentes de Ca^{2+}, mas também pela ativação da *apoptose* (ver Capítulo 6). Esse mecanismo, chamado *excitotoxicidade*, provavelmente participa de diversas doenças neurodegenerativas (ver Capítulo 41).

Por muitos anos, houve discussões sobre a existência de "canais operados por receptores" no músculo liso que respondem diretamente a mediadores como epinefrina, acetilcolina e histamina. Atualmente, estima-se que o receptor P2X (ver Capítulo 3), ativado pelo ATP, seja o único exemplo de um verdadeiro canal operado por ligantes no músculo liso, constituindo importante porta de entrada para o Ca^{2+}. Como já mencionado, muitos mediadores atuam em receptores ligados à proteína G e afetam indiretamente

a entrada de Ca^{2+}, principalmente regulando os canais de cálcio ou de potássio controlados por voltagem.

Canais de c6lcio operados por armazenamento (SOC)

Os SOC são canais de muito baixa condutância localizados na membrana plasmática que se abrem para permitir a entrada quando as reservas no RE estão reduzidas, porém não são sensíveis à $[Ca^{2+}]_i$ citosólica. O vínculo entre o RE e a membrana plasmática envolve uma proteína sensora de cálcio (*Stim1*) da membrana do RE, a qual se conecta diretamente à proteína do canal (*Orai1*) da membrana plasmática. A depleção de Ca^{2+} do RE provoca o acúmulo de Stim1 nas junções entre o RE e a membrana plasmática, em que ele intercepta e ativa Orai1, resultando na entrada de Ca^{2+} (Prakriya e Lewis, 2015).

Do mesmo modo que os canais do RE e do RS, esses canais podem amplificar o aumento da $[Ca^{2+}]_i$, graças à liberação do Ca^{2+} dos locais de armazenamento. Por enquanto, conhecemos apenas compostos experimentais capazes de bloquear esses canais, mas os pesquisadores estão tentando desenvolver bloqueadores específicos para uso terapêutico como relaxantes da musculatura lisa.

MECANISMOS DE EXTRUSГO DE CБLCIO

O transporte ativo de Ca^{2+} para fora da célula, através da membrana plasmática, e para dentro da célula, através da membrana do RE ou do RS, está atrelado à atividade de uma ATPase[3] dependente de Ca^{2+} distinta, semelhante à ATPase dependente de Na^+/K^+que bombeia Na^+ para fora da célula em troca de K^+. A **tapsigargina** (derivada da planta mediterrânea *Thapsia garganica*) bloqueia especificamente a bomba do RE, levando à perda de Ca^{2+} do RE. Trata-se de uma ferramenta experimental útil, porém sem significado terapêutico.

O cálcio também é retirado da célula em troca do Na^+, por intermédio do mecanismo de troca Na^+-Ca^{2+}. O transportador transfere três íons Na^+ em troca de um íon Ca^{2+}, produzindo uma corrente resultante de despolarização

enquanto transporta o Ca^{2+}. O gradiente eletroquímico do Na^{+}, e não a hidrólise de ATP, fornece a energia para a extrusão de Ca^{2+}. Isso significa que uma redução no gradiente de concentração de Na^{+}, decorrente da entrada desse íon, reduz a extrusão de Ca^{2+} pelo transportador, levando ao aumento secundário em $[Ca^{2+}]_i$, um mecanismo particularmente importante no músculo cardíaco (ver Capítulo 22). A **digoxina** (derivada da planta *Digitalis* ou "*Foxglove*"), que inibe a extrusão de Na^{+}, atua no músculo cardíaco dessa maneira (ver Capítulo 22), conduzindo ao aumento de $[Ca^{2+}]_i$.

MECANISMOS DE LIBERAЗГO DE CБLCIO

Existem dois tipos principais de canais de cálcio na membrana do RE e do RS que desempenham papel relevante no controle da liberação de Ca^{2+} dessas reservas.

- O *receptor de trifosfato de inositol* (IP_3R) é ativado pelo trifosfato de inositol (IP_3), um segundo mensageiro produzido pela ação de diversos ligantes nos receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3). O IP_3R é um canal iônico regulado por ligante, embora sua estrutura molecular seja diferente da estrutura dos canais regulados por ligantes da membrana plasmática (Berridge, 2016). Este é o principal mecanismo pelo qual a ativação dos receptores acoplados a Gq leva ao aumento da $[Ca^{2+}]_i$
- O *receptor de rianodina* (RyR) é assim chamado porque foi inicialmente identificado mediante bloqueio específico causado pelo alcaloide vegetal **rianodina**. Existem três isoformas – RyR1–3 (Van Petegem, 2012) que estão expressas em muitos tipos de células diferentes. RyR1 é altamente expressado no músculo estriado, RyR2 no coração e RyR3 nos neurônios cerebrais. No músculo estriado, os RyR no RS estão fisicamente acoplados a *receptores de di-hidropiridina* dos túbulos T (ver

Figura 4.9); esse acoplamento resulta na liberação rápida de Ca^{2+} após um potencial de ação na fibra muscular. Em outros tipos de músculo, os RyR respondem ao Ca^{2+} que entra na célula, através de canais de cálcio da membrana, por um mecanismo conhecido como *liberação de cálcio induzida por cálcio* (CICR; do inglês, *calcium-induced calcium release*).

A função dos IP_3R e RyR é modulada por uma variedade de outros sinais intracelulares (Berridge, 2016; Van Petegem, 2012) que afetam a magnitude e o padrão espaço-temporal dos sinais de Ca^{2+}. Técnicas de visualização por fluorescência revelaram um nível extraordinário de complexidade de sinais de Ca^{2+}, mas são necessários mais estudos para desvendar a importância desse padrão em relação aos mecanismos fisiológicos e farmacológicos. A **cafeína** aumenta a sensibilidade dos RyR ao Ca^{2+}, causando sua liberação do RS, até mesmo com níveis de $[Ca^{2+}]_i$ de repouso. Isso é utilizado experimentalmente, mas raras vezes ocorre em seres humanos, pois os outros efeitos farmacológicos da cafeína (ver Capítulo 49) ocorrem em doses muito menores. O bloqueio causado pelo **dantroleno**, um composto relacionado à rianodina, é usado terapeuticamente para aliviar o espasmo muscular que ocorre na *hipertermia maligna* (Capítulo 42), uma condição rara associada a anormalidades hereditárias da proteína RyR.

A Figura 4.2A mostra um sinal típico da $[Ca^{2+}]_i$ resultante da ativação de um receptor acoplado a Gq. A resposta produzida na ausência de Ca^{2+} extracelular representa a liberação dos depósitos intracelulares. A resposta maior e mais prolongada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, mostra a contribuição da entrada de Ca^{2+} mediada por SOC. Os diversos mecanismos de retroalimentação (*feedback*) positiva e negativa que regulam a $[Ca^{2+}]_i$ dão origem a uma variedade de padrões oscilatórios temporais e espaciais (Figura 4.2B) que são responsáveis pela atividade rítmica espontânea na musculatura lisa e nas células nervosas (Berridge, 2008).

Outros segundos mensageiros

▼ Dois metabólitos intracelulares, a ADP-ribose cíclica (ADPRc) e o ácido nicotínico dinucleotídio fosfato (NAADP), formados pelas coenzimas ubíquas nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) e NAD fosfato, também afetam a sinalização do Ca^{2+} (Morgan *et al.*, 2015; Parrington *et al.*, 2015). A ADPRc acentua a sensibilidade dos RyR ao Ca^{2+}, aumentando o "ganho" do efeito CICR, enquanto se propôs que o NAADP libere Ca^{2+} dos lisossomos por ativação de canais de cálcio com domínio de dois poros (ver Figura 4.1).

Os níveis desses mensageiros nas células dos mamíferos podem ser regulados principalmente em resposta a alterações no estado metabólico da célula, embora, até então, os detalhes ainda não tenham sido esclarecidos. A sinalização anormal de Ca^{2+} está envolvida em muitas condições fisiopatológicas, como morte celular por isquemia, alterações endócrinas e arritmias cardíacas, em que os papéis de ADPRc e de NAADP, bem como sua interação com outros mecanismos que regulam a $[Ca^{2+}]_i$, estão, atualmente, sob intensa investigação.

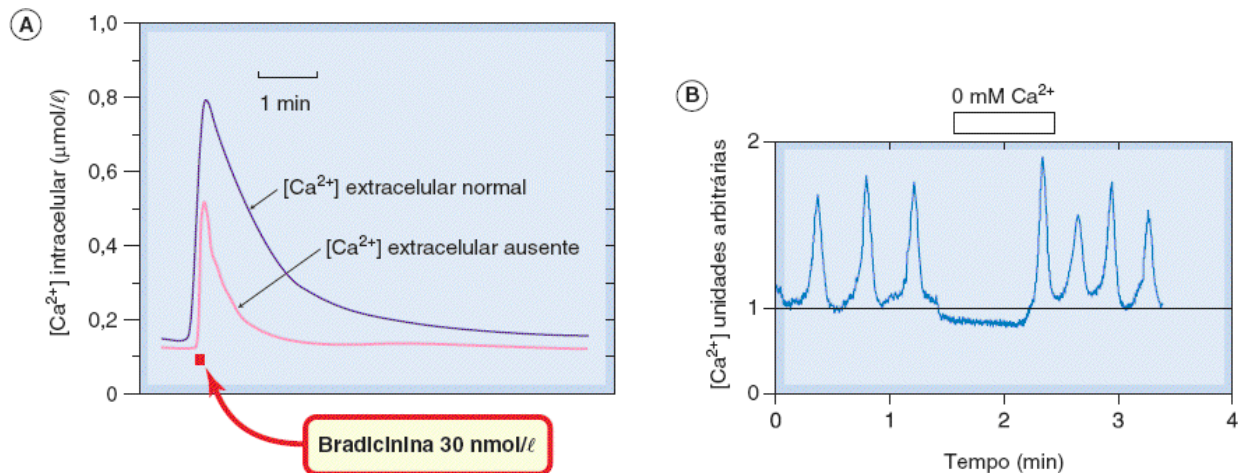


Figura 4.2 **A.** Aumento na concentração de cálcio intracelular em resposta à ativação de receptor. Os registros foram obtidos de um único neurônio sensitivo de rato cultivado em cultura de tecido. As células foram expostas ao indicador

fluorescente de Ca^{2+}, o Fura-2, e o sinal emitido por uma única célula foi monitorado com um microscópio de fluorescência. Uma breve exposição à bradicinina, um peptídio que excita os neurônios sensitivos (ver Capítulo 43), causa aumento transitório na $[Ca^{2+}]_i$ a partir do valor de repouso, que é cerca de 150 nmol/l. Quando o Ca^{2+} é removido da solução extracelular, ainda ocorre aumento da $[Ca^{2+}]_i$ induzido pela bradicinina, mas é de menor importância e dura menos. A resposta na ausência de Ca^{2+} extracelular representa a liberação do Ca^{2+} intracelular armazenado, resultante da produção intracelular de trifosfato de inositol. Acredita-se que a diferença entre essa resposta e a resposta mais acentuada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, represente a entrada desse íon através de canais de íons operados por armazenamento presentes na membrana plasmática. (Figura gentilmente cedida por G. M. Burgess e A. Forbes, Novartis Institute for Medical Research.) **B.** Oscilações espontâneas de cálcio em células marca-passo da uretra de coelho que regulam as contrações rítmicas da musculatura lisa. Os sinais cessam quando o Ca^{2+} extracelular é removido, mostrando o envolvimento da ativação dos canais de Ca^{2+} de membrana no mecanismo. (De McHale N *et al*., 2006. J. Physiol. 570, 23-28.)

Papel das mitocφndrias

▼ Em condições normais, as mitocôndrias acumulam Ca^{2+} passivamente, como resultado do potencial intramitocondrial, que é fortemente negativo em relação ao citosol. Essa negatividade é mantida pela extrusão ativa de prótons, sendo perdida – liberando, assim, Ca^{2+} no citosol – se o ATP da célula se esgotar, como ocorre, por exemplo, na hipoxia. Isso só ocorre em casos extremos, e a liberação de Ca^{2+} resultante contribui para a citotoxicidade associada a distúrbios metabólicos graves. A morte celular resultante de isquemia cerebral ou isquemia coronariana (ver Capítulos 22 e 41) envolve esse mecanismo, além de outros que contribuem para o aumento excessivo de $[Ca^{2+}]_i$.

CALMODULINA

O cálcio controla as funções celulares graças à sua habilidade de regular a atividade de diversas proteínas, incluindo enzimas (particularmente as quinases e fosfatases), canais, transportadores, fatores de transcrição, proteínas das vesículas sinápticas e muitas outras, seja por se ligar diretamente a essas proteínas, seja por meio de uma proteína ligante de Ca^{2+} que atua como intermediária entre o Ca^{2+} e a proteína funcional que está sendo regulada, sendo que a proteína ligante mais conhecida é a ubíqua *calmodulina*. Esta regula pelo menos 40 proteínas funcionais diferentes – um modulador realmente poderoso. A calmodulina é uma proteína em forma de haltere com um domínio globular em ambas as extremidades, cada uma com dois locais de ligação de Ca^{2+}. Quando todos estão ocupados, a proteína sofre uma alteração conformacional, expondo um domínio hidrofóbico "aderente", que atrai e mantém unidas muitas proteínas, afetando, assim, suas propriedades funcionais.

EXCITAЗГO

A palavra excitabilidade descreve a capacidade de uma célula apresentar uma resposta elétrica regenerativa do tipo "tudo ou nada", em resposta à despolarização de sua membrana, conhecida como potencial de ação. É característica da maioria dos neurônios e das células musculares (incluindo os músculos esquelético, cardíaco e liso) e de muitas células das glândulas endócrinas. Nos neurônios e nas células musculares, a capacidade do potencial de ação, depois de iniciado, de se propagar para todas as partes da membrana celular e, geralmente, de se disseminar para as células vizinhas explica a importância da excitação da membrana na sinalização intra e intercelular. No sistema nervoso, e também no músculo esquelético, a propagação do potencial de ação é o mecanismo responsável pela comunicação por longas distâncias a uma grande velocidade, indispensável para seres grandes que se movem rapidamente. Nos músculos cardíaco e liso, assim como em alguns neurônios centrais, ocorre atividade espontânea e rítmica. Nas células glandulares, o potencial de ação, onde ocorre, amplifica o sinal que faz com que a célula secrete seu conteúdo. Em cada tipo de tecido, as propriedades do processo de excitação refletem as características

especiais dos canais iônicos que são responsáveis pelo processo. A natureza molecular dos canais iônicos e sua importância como alvo de fármacos são abordadas no Capítulo 3; aqui, discutiremos os processos celulares que dependem primariamente da função dos canais iônicos. Para mais detalhes, ver Hille (2001).

Regulação do cálcio 

A concentração intracelular de Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, é criticamente importante como regulador da função celular.

- O nível do Ca^{2+} intracelular é determinado por: (a) entrada de Ca^{2+}; (b) extrusão de Ca^{2+}; e (c) troca de Ca^{2+} entre citosol, retículo endoplasmático ou sarcoplasmático (RE, RS), lisossomos e mitocôndrias
- A entrada de cálcio se dá por diversas vias, inclusive pelos canais de cálcio controlados por voltagem e por ligantes e pela troca Na^{+}-Ca^{2+}
- A extrusão de cálcio depende principalmente da bomba de Ca^{2+} dependente de ATP
- Os íons cálcio são armazenados por RE/RS, dos quais são liberados em resposta a diversos estímulos
- Os íons cálcio são liberados dos estoques do RE/RS por: (a) segundo mensageiro trifosfato de inositol (IP_3) atuando nos receptores de trifosfato de inositol ou (b) aumento de $[Ca^{2+}]_i$ que atua nos receptores de rianodina, um mecanismo conhecido como liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}
- Outros segundos mensageiros, como ADP-ribose cíclica e ácido nicotínico dinucleotídio fosfato, também promovem liberação de Ca^{2+} dos locais de armazenamento
- A depleção dos estoques de Ca^{2+} do RE/RS promove a entrada de Ca^{2+} pela membrana plasmática, através de canais sensíveis aos estoques
- Os íons cálcio afetam muitos aspectos da função celular ao se ligarem a proteínas como a calmodulina, as quais, por sua vez, se ligam a outras proteínas e regulam suas funções.

CЙLULA EM REPOUSO

Na realidade, a célula em repouso não está em repouso, mas sim bastante ativa, controlando o *status* de seu meio interno, o que requer contínuo

suprimento de energia. Em relação aos tópicos discutidos neste capítulo, as seguintes características são particularmente importantes:

- O potencial de membrana
- A permeabilidade da membrana plasmática a diferentes íons
- A concentração intracelular dos íons, especialmente a $[Ca^{2+}]_i$.

Em condições de repouso, todas as células mantêm um potencial interno negativo, entre –30 mV e –80 mV, dependendo do tipo de célula. Isso ocorre porque (a) a membrana é relativamente impermeável ao Na^+ e (b) os íons Na^+ são ativamente transportados para fora da célula em troca de K^+ por um transportador dependente de energia, a bomba de sódio (ou Na^+-K^+-ATPase). Com isso, a concentração intracelular de K^+, $[K^+]_i$, é maior que a extracelular, enquanto a de Na^+, $[Na^+]_i$, é menor. Em muitas células, outros íons, especialmente o Cl^-, também são ativamente transportados e distribuídos de forma desigual em ambos os lados da membrana. Em muitos casos (p. ex., nos neurônios), a permeabilidade da membrana ao K^+ é relativamente elevada, e o potencial de membrana permanece entre –60 mV e –80 mV, próximo ao potencial de equilíbrio de K^+ (Figura 4.3). Em outras células (p. ex., músculo liso), os ânions desempenham um papel mais importante, e o potencial de membrana geralmente é menor (–30 a –50 mV), sendo menos dependente de K^+.

EVENTOS ELЙTRICOS E IФNICOS RESPONSБVEIS PELO POTENCIAL DE AЗГO

Nosso conhecimento atual da excitabilidade elétrica repousa solidamente nos trabalhos de Hodgkin, Huxley e Katz em axônios de lula publicados em 1949-1952. Seus experimentos (Katz, 1966) mostraram a existência de canais de íons controlados por voltagem (pp. 60-61) e demonstraram que o potencial de ação é gerado pela combinação de dois processos:

1. Aumento rápido e transitório da permeabilidade ao Na^+ que ocorre quando a membrana é despolarizada além de

aproximadamente –50 mV.

2. Aumento mais lento e sustentado da permeabilidade ao K^+.

Em virtude da desigualdade nas concentrações de Na^+ e K^+ em ambos os lados da membrana, o aumento na permeabilidade ao Na^+ produz uma corrente de entrada (despolarizante) de íons Na^+, enquanto o aumento na permeabilidade ao K^+ provoca uma corrente de saída (repolarizante) desse íon. A independência dessas duas correntes pode ser claramente demonstrada pelo uso de fármacos que bloqueiam os canais de sódio e de potássio, como mostra a Figura 4.4. Durante a gênese ou propagação fisiológica do impulso nervoso, o primeiro evento é uma pequena despolarização da membrana produzida pela ação de um transmissor ou pela aproximação de um potencial de ação passando pelo axônio. Em consequência, abrem-se os canais de sódio, permitindo a entrada de Na^+, o que despolariza mais ainda a membrana. Trata-se, portanto, de um processo regenerativo, e o aumento da permeabilidade ao Na^+ é suficiente para trazer o potencial de membrana para o E_{Na}. O aumento da condutância de Na^+ é transitório, pois os canais são rapidamente desativados e a membrana logo retorna a seu estado de repouso.

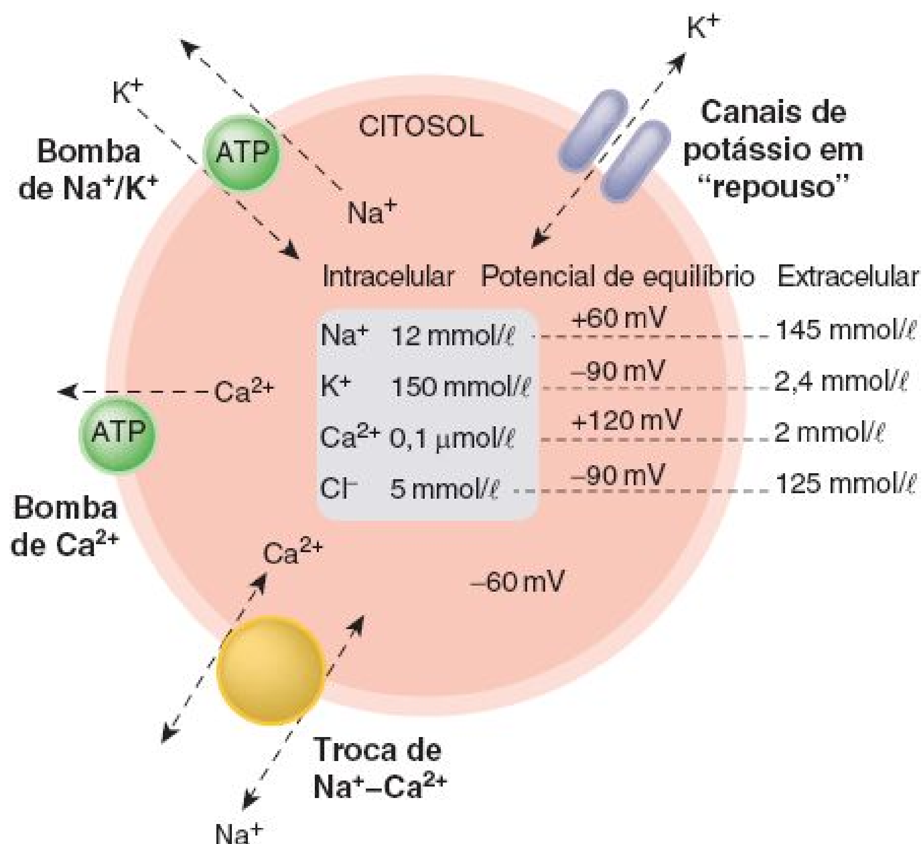


Figura 4.3 **Diagrama simplificado do equilíbrio iônico de uma célula típica em "repouso".** Os principais mecanismos de transporte que mantêm os gradientes iônicos através da membrana plasmática são as bombas de Na^+-K^+ e de Ca^{2+} dependentes de ATP e o transportador de troca Na^+-Ca^{2+}. A membrana é relativamente permeável ao K^+, pois alguns tipos de canais de potássio estão abertos na célula em repouso, mas impermeáveis a outros cátions. As concentrações desiguais de íons em ambos os lados da membrana dão origem aos "potenciais de equilíbrio" mostrados. O potencial de repouso da membrana, tipicamente de cerca de –60 mV, mas que difere entre os diferentes tipos de células, é determinado pelos potenciais de equilíbrio, pelas permeabilidades aos diversos íons envolvidos e pelo efeito "eletrogênico" dos transportadores. Por simplicidade, os ânions e outros íons, como os prótons, não são representados, embora desempenhem papel importante em muitos tipos de células.

Em muitos tipos de células, incluindo a maioria das células nervosas, a abertura de canais K^+ dependentes de voltagem contribui para a repolarização. Esses canais funcionam da mesma maneira que os canais de

sódio, mas a cinética da sua ativação é cerca de 10 vezes mais lenta, e eles não são totalmente desativados. Isso significa que os canais de potássio abrem depois dos de sódio, contribuindo para a rápida cessação da ação potencial e para a pós-hiperpolarização que se segue à fase de despolarização. A Figura 4.5 mostra o comportamento dos canais de sódio e potássio durante o potencial de ação.

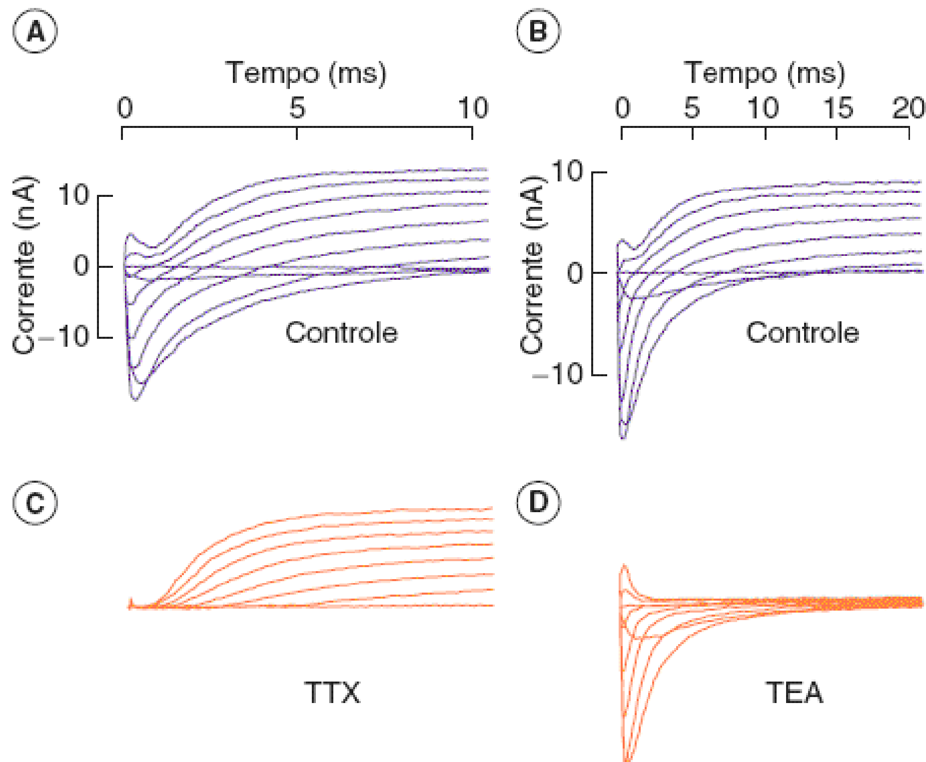


Figura 4.4 **Separação das correntes de sódio e potássio na membrana do nervo.** Registros com clampeamento de voltagem no nó de Ranvier de uma fibra nervosa isolada de sapo. No tempo 0, o potencial de membrana foi paulatinamente elevado a um nível de despolarização, variando de –60 mV (traçado inferior em cada série) a +60 mV (traçado superior em cada série), em incrementos de 15 mV. **A** e **B.** Registro de controle de duas fibras nervosas. **C.** Efeito da tetrodotoxina (TTX) que abole as correntes de Na^+. **D.** Efeito do tetraetilamônio (TEA) que abole as correntes de K^+. (De Hille B, 1970. Ionic channels in nerve membranes. Prog. Biophys. Mol. Biol. 21, 1-32.)

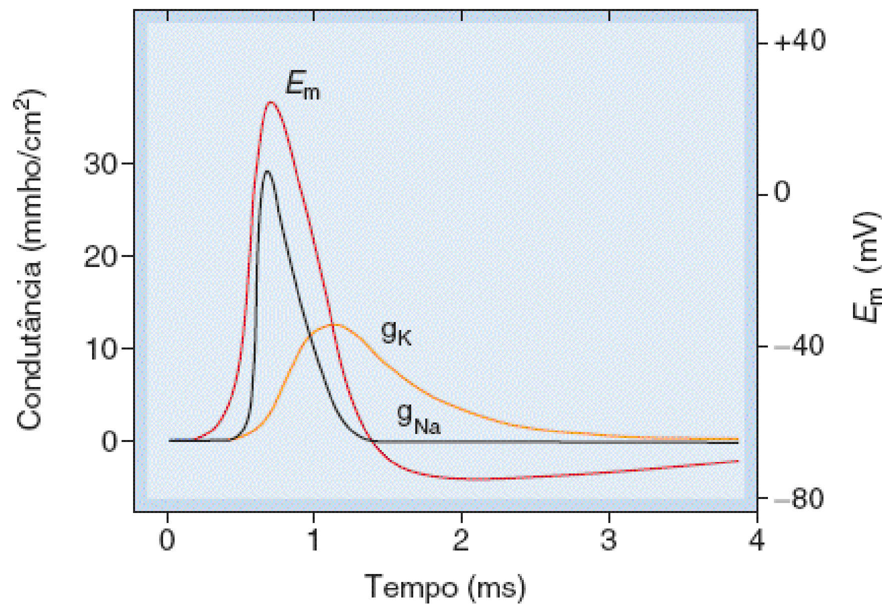


Figura 4.5 **Comportamento dos canais de sódio e potássio durante a condução de um potencial de ação.** Ocorre abertura rápida dos canais de sódio na fase de ascensão do potencial de ação. A abertura tardia dos canais de potássio e a inativação dos canais de sódio causam repolarização. E_m, potencial de membrana; g_K, condutância da membrana ao K^+; g_{Na}, condutância da membrana ao Na^+.

O mecanismo anterior, com base no trabalho de Hodgkin e Huxley, realizado há 65 anos, envolve somente os canais de Na^+ e K^+. Os canais de cálcio controlados por voltagem (Hille, 2001) foram descobertos posteriormente (ver Figura 4.1). Estes funcionam basicamente da mesma forma que os canais de sódio, mas com uma escala temporal ligeiramente mais lenta; contribuem para a geração do potencial de ação em muitas células, especialmente as células cardíacas e musculares lisas, mas também nos neurônios e nas células secretoras. A entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem desempenha um papel muito importante na sinalização intracelular, como descrito nas páginas 52-56.

FUN3ΓO DOS CANAIS

Os padrões de disparo das células excitáveis variam amplamente. As fibras musculares esqueléticas estão em repouso, a não ser que sejam estimuladas pela chegada de um impulso nervoso à junção neuromuscular. As fibras

musculares cardíacas disparam espontaneamente em uma frequência regular (ver Capítulo 22). Em condições normais, os neurônios podem ficar em repouso ou se despolarizar espontaneamente, regularmente ou em salvas; as células musculares lisas apresentam uma variedade semelhante de padrões de disparo. A frequência com que os potenciais de ação ocorrem nas diversas células também varia muito, desde 100 Hz ou mais, nos neurônios de condução rápida, até apenas cerca de 1 Hz, nas células musculares cardíacas. Essas grandes variações funcionais refletem as diferentes características dos canais de íons expressos nos diversos tipos celulares. As flutuações rítmicas de $[Ca^{2+}]_i$ fundamentam os diferentes padrões de disparo que ocorrem nos diversos tipos celulares (Berridge, 2016).

Fármacos que alteram as características do canal, seja interagindo diretamente com o canal, seja indiretamente, por intermédio de segundos mensageiros, afetam a função de muitos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas nervoso, cardiovascular, endócrino, respiratório e reprodutor, sendo um tema frequente neste livro. Aqui descrevemos alguns mecanismos-chave envolvidos na regulação das células excitáveis.

Em geral, os potenciais de ação são iniciados por correntes na membrana que causam despolarização da célula. Essas correntes podem ser produzidas pela atividade sináptica, pela aproximação de um potencial de ação vindo de outra parte da célula, por um estímulo sensorial ou pela atividade espontânea de um *marca-passo*. A tendência dessas correntes para iniciar um potencial de ação é governada pela *excitabilidade* da célula, que depende principalmente do estado (a) dos canais de sódio e/ou cálcio controlados por voltagem e (b) dos canais de potássio da membrana em repouso. Qualquer evento que aumente o número de canais de sódio ou cálcio disponíveis, ou que reduza seu limiar de ativação, tende a aumentar a excitabilidade, enquanto, ao aumentar a condutância de repouso ao K^+, ela se reduz. Agentes que fazem o inverso, bloqueando os canais ou interferindo em sua abertura, terão efeito oposto. As Figuras 4.6 e 4.7 apresentam alguns exemplos. As mutações herdadas nas proteínas dos canais são responsáveis por uma grande variedade de distúrbios neurológicos e outras alterações genéticas (Imbrici *et al*., 2016).

Uso-dependкncia e voltagem-dependкncia

▼ Os canais controlados por voltagem existem em três estados funcionais (Figura 4.8): *em repouso* (durante o potencial de repouso normal, eles permanecem fechados), *ativado* (a despolarização breve favorece sua abertura) e *inativado* (estado de bloqueio decorrente de uma oclusão tipo alçapão na abertura do canal, efetuada por um apêndice móvel situado na porção intracelular da proteína do canal). Muitos canais de sódio permanecem no estado inativado depois da passagem do potencial de ação; depois que o potencial de membrana retorna a seu valor de repouso, os canais inativados demoram para retornar ao estado de repouso, ficando, assim, disponíveis para nova ativação. Enquanto isso, a membrana está temporariamente *refratária*. Cada potencial de ação faz com que os canais passem por esse ciclo de três estados. A duração do período refratário determina a frequência máxima dos potenciais de ação. Fármacos que bloqueiam os canais de sódio, tais como anestésicos locais (ver Capítulo 44), medicamentos antiarrítmicos (ver Capítulo 22) e anticonvulsivos (ver Capítulo 46), normalmente apresentam afinidade seletiva para um desses estados funcionais do canal, e, em sua presença, a proporção de canais no estado de alta afinidade é aumentada. Fármacos que se ligam fortemente aos canais inativados, favorecendo a adoção desse estado, são particularmente importantes, pois prolongam o período refratário, reduzindo a frequência máxima de geração dos potenciais de ação. Esse tipo de bloqueio é chamado *uso-dependente* porque a ligação desses fármacos aumenta em função da frequência de disparo do potencial de ação, que governa a taxa pela qual os canais inativados – e, consequentemente, sensíveis ao fármaco – são gerados. Isso é importante no caso de alguns fármacos antiarrítmicos (ver Capítulo 22) e anticonvulsivos (ver Capítulo 46), pois disparos de alta frequência podem ser inibidos sem afetar a excitabilidade

em frequências normais. Os fármacos que bloqueiam rapidamente os canais de sódio em repouso (p. ex., anestésicos locais; ver Capítulo 44) previnem a excitação tanto em frequências baixas quanto altas.

Em sua maioria, os fármacos que bloqueiam os canais de sódio são catiônicos no pH fisiológico, sendo afetados pelo gradiente de voltagem através da membrana celular. Eles bloqueiam o canal pela face interna da membrana, de modo que sua ação bloqueadora é favorecida pela despolarização. Esse fenômeno, conhecido como *voltagem-dependência*, também é relevante para a ação de fármacos antiarrítmicos e antiepilépticos, porque as células responsáveis por arritmia ou atividade convulsivante geralmente estão um pouco despolarizadas, sendo bloqueadas com mais intensidade do que as células sadias. Considerações semelhantes aplicam-se aos fármacos que bloqueiam os canais de potássio ou de cálcio, mas sabe-se menos sobre a importância da dependência do uso e da voltagem em relação a esses canais do que em relação aos canais de sódio.

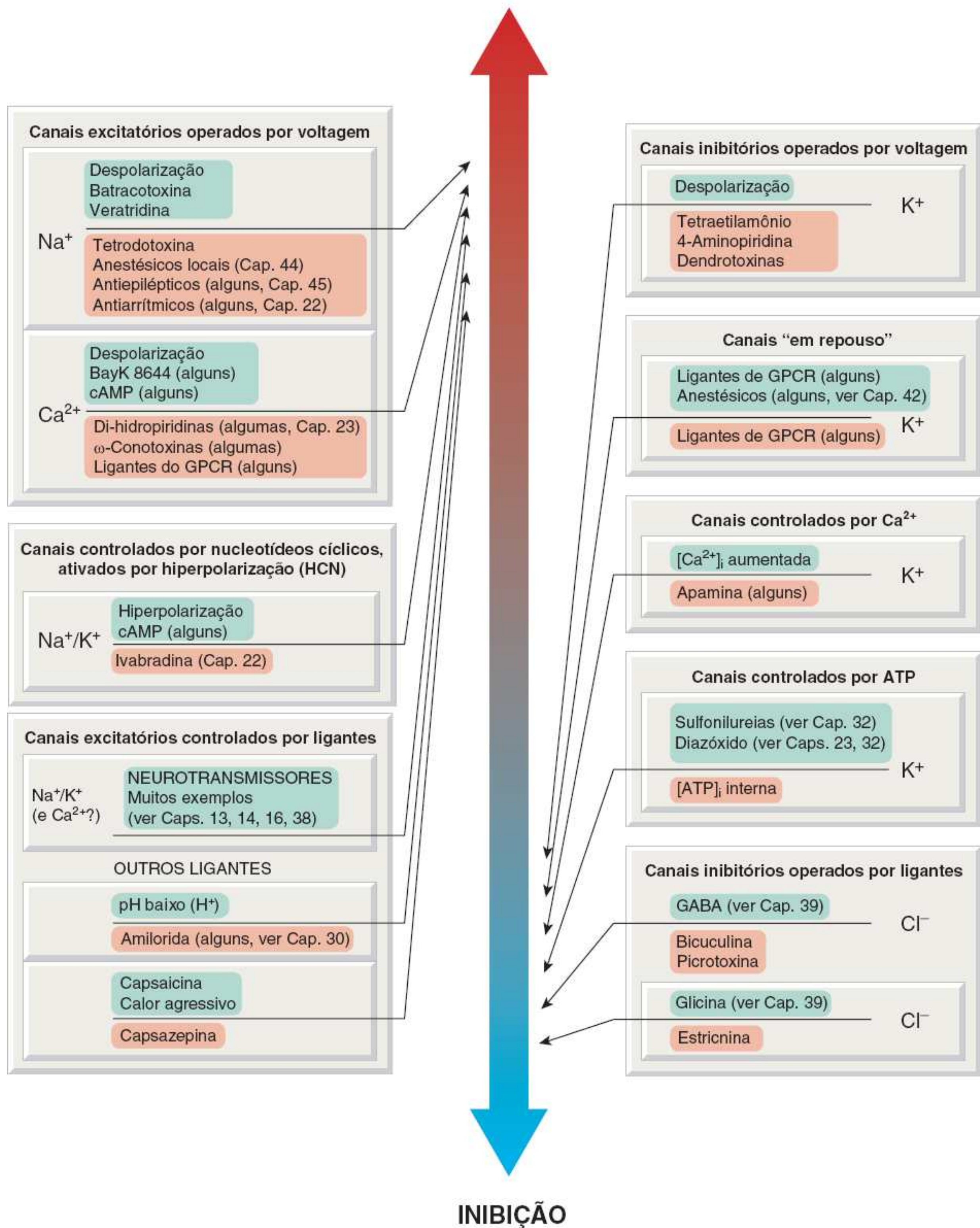

EXCITAÇÃO
Canais excitatórios operados por voltagem
Despolarização
Batracotoxina
Veratridina
Na+
Tetrodotoxina
Anestésicos locais (Cap. 44)
Antiepilépticos (alguns, Cap. 45)
Antiarrítmicos (alguns, Cap. 22)
Despolarização
BayK 8644 (alguns)
cAMP (alguns)
Ca2+
Di-hidropiridinas (algumas, Cap. 23)
ω-Conotoxinas (algumas)
Ligantes do GPCR (alguns)
Canais controlados por nucleotídeos cíclicos, ativados por hiperpolarização (HCN)
Na+/K+
Hiperpolarização
cAMP (alguns)
Ivabradina (Cap. 22)
Canais excitatórios controlados por ligantes
Na+/K+
(e Ca2+?)
NEUROTRANSMISSORES
Muitos exemplos
(ver Caps. 13, 14, 16, 38)
OUTROS LIGANTES
pH baixo (H+)
Amilorida (alguns, ver Cap. 30)
Capsaicina
Calor agressivo
Capsazepina
Canais inibitórios operados por voltagem
Despolarização
K+
Tetraetilamônio
4-Aminopiridina
Dendrotoxinas
Canais "em repouso"
Ligantes de GPCR (alguns)
Anestésicos (alguns, ver Cap. 42)
K+
Ligantes de GPCR (alguns)
Canais controlados por Ca2+
[Ca2+]i aumentada
K+
Apamina (alguns)
Canais controlados por ATP
Sulfonilureias (ver Cap. 32)
Diazóxido (ver Caps. 23, 32)
K+
[ATP]i interna
Canais inibitórios operados por ligantes
GABA (ver Cap. 39)
Cl–
Bicuculina
Picrotoxina
Glicina (ver Cap. 39)
Cl–
Estricnina
INIBIÇÃO

Figura 4.6 **Canais iônicos associados a efeitos excitatórios e inibitórios da membrana e alguns fármacos e outros ligantes que os afetam.** Os quadros verdes mostram os agentes que abrem os canais, enquanto os agentes bloqueadores e inibitórios estão nos quadros de cor salmão. Canais Na^{2+}/K^{+} ativados por hiperpolarização são conhecidos como canais controlados por nucleotídios cíclicos, ativados por hiperpolarização, (HCN); canais ativados por H^{+} são conhecidos como canais iônicos sensíveis a ácido (ASIC). *GPCR*, receptor acoplado à proteína G (*Gprotein-coupled receptor*).

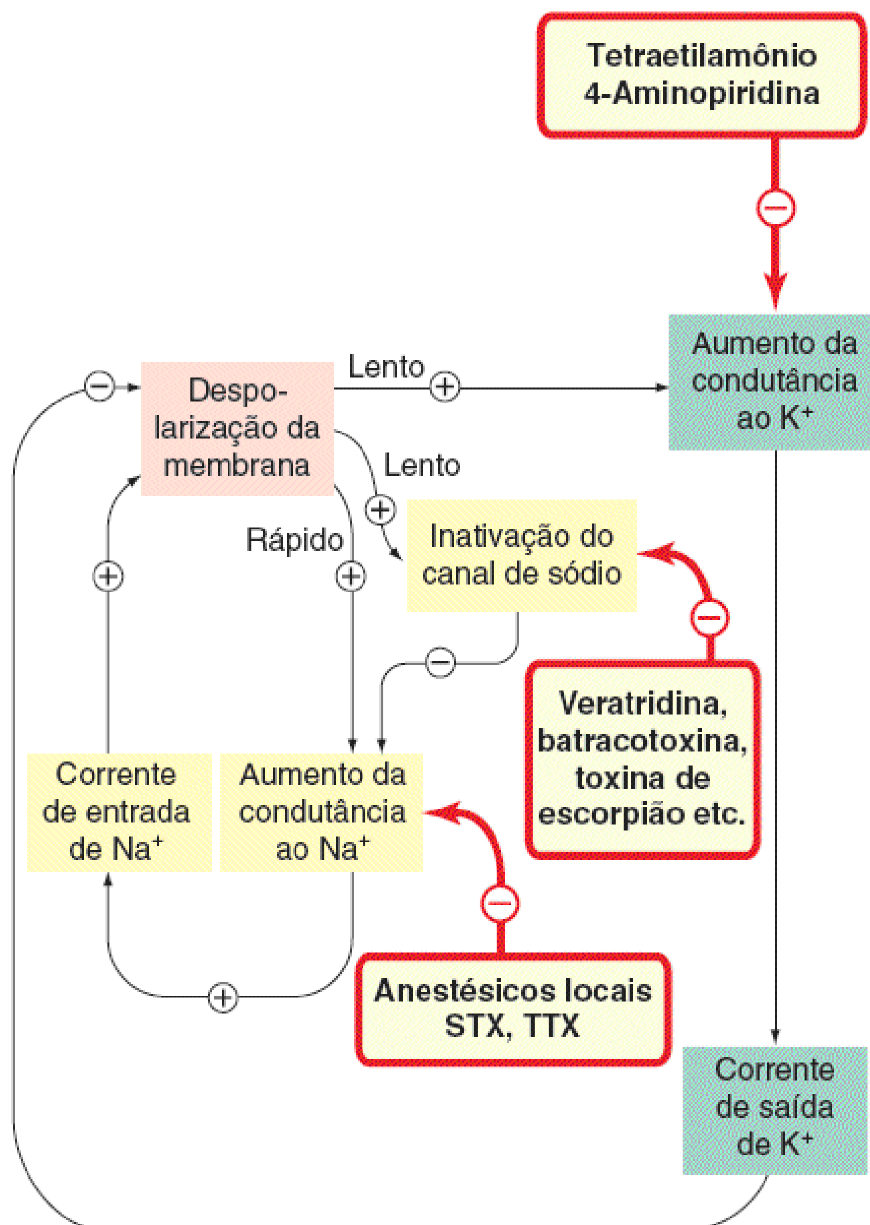


Figura 4.7 **Canais de ação de fármacos e toxinas que afetam os canais envolvidos na geração de potenciais de ação.** Muitos outros mediadores afetam esses canais indiretamente, por meio de receptores de membrana, por fosforilação ou alteração de sua expressão. *STX*, saxitoxina; *TTX*, tetrodotoxina.

Canais de sydio

Na maioria das células excitáveis, a corrente de entrada regenerativa que inicia o potencial de ação resulta da ativação dos canais de sódio controlados por voltagem. Os estudos iniciais de Hodgkin e Huxley com clampeamento de voltagem no axônio gigante de lula, descritos na página 57, revelaram as propriedades funcionais essenciais desses canais. Posteriormente, usou-se a ação bloqueadora e altamente seletiva da **tetrodotoxina** (TTX, ver Capítulo 44) para marcar e purificar a proteína do canal e, subsequentemente, cloná-la. Os canais de sódio consistem em uma subunidade α central e formadora de poro (mostrada na Figura 3.20) e em duas subunidades β auxiliares. Foram identificadas em mamíferos nove subunidades α ($Na_V1.1$ até $Na_V1.9$) e quatro subunidades β. As subunidades α contêm quatro domínios semelhantes, cada qual compreendendo seis hélices transmembranares (Catterall e Swanson, 2015). Uma dessas hélices, a S4, que contém diversos aminoácidos básicos, formando o sensor de voltagem, se move para fora e abre o canal quando a membrana é despolarizada. Uma das alças intracelulares tem configuração para oscilar e bloquear o canal quando a S4 está deslocada, inativando o canal.

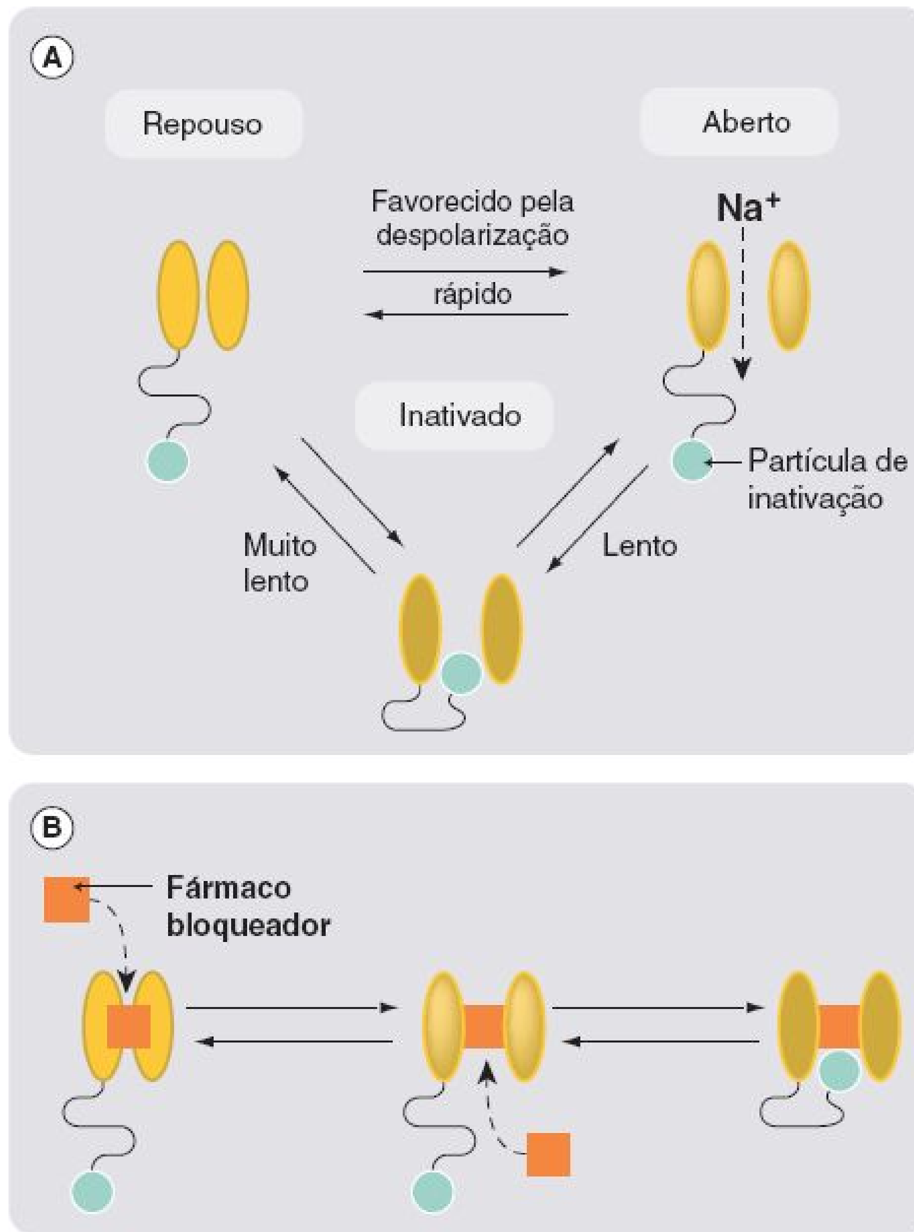


Figura 4.8 **Estados de repouso, ativado e inativado, dos canais operados por voltagem exemplificados aqui pelo canal de sódio. A.** A despolarização da membrana causa rápida transição do estado de repouso (fechado) para o de ativação (aberto). A partícula de inativação (parte do domínio intracelular da proteína do canal) é, então, capaz de bloquear o canal. Com a despolarização prolongada, abaixo do limiar para abertura, os canais podem passar diretamente do repouso para a condição inativa sem se abrirem. **B.** Alguns fármacos bloqueantes (como a tetrodoxina) bloqueiam o canal pelo lado de fora, como um interruptor, enquanto outros (como os fármacos anestésicos locais e antiepilépticos) entram pelo interior da célula, mostrando,

com frequência, preferência por estados abertos ou inativados, afetando, assim, o comportamento cinético dos canais, com implicações em sua aplicação clínica.

Estudos fisiológicos demonstraram que os canais de sódio do coração e do músculo esquelético diferem em vários aspectos dos canais dos neurônios. Em particular, os canais de sódio cardíacos (e alguns neurônios sensitivos) são relativamente insensíveis a TTX, e sua cinética é mais lenta, em comparação à maioria dos canais dos neurônios. Isso é explicado pela insensibilidade relativa de algumas subunidades α ($Na_V1.5$, $Na_V1.8$ e $Na_V1.9$) à tetrodotoxina. Pensa-se que alterações no nível de expressão de algumas subunidades de canais de sódio estejam na base da hiperexcitabilidade dos neurônios sensitivos em diferentes tipos de dor neuropática (ver Capítulo 43).

Além dos bloqueadores de canais como a tetrodotoxina, outros compostos afetam o controle e a inativação dos canais de sódio. Por exemplo, o alcaloide vegetal **veratridina** e o veneno da pele de sapo **batracotoxina** causam ativação persistente, enquanto inúmeras toxinas provenientes de escorpiões impedem a inativação, mecanismos que aumentam a excitabilidade neuronal.

Canais de pot6ssio

Em uma célula em repouso típica (p. 57, Figura 4.3), a membrana é seletivamente permeável ao K^+, e o potencial de membrana (cerca de –60 mV) é relativamente positivo em relação ao potencial de equilíbrio do K^+ (cerca de –90 mV). Essa permeabilidade de repouso ocorre porque alguns canais de potássio estão abertos. Se mais canais de potássio se abrirem, ocorre hiperpolarização da membrana e, então, a célula é inibida, enquanto acontece justamente o oposto se os canais de potássio forem fechados. Além de afetarem desse modo a excitabilidade, os canais de potássio também desempenham papel relevante na regulação da duração do potencial de ação e em seu padrão temporal de disparo; juntos, esses canais têm ação fundamental na regulação da função celular. Como mencionado no Capítulo 3, o número e a variedade de subtipos de canais de potássio são extraordinários, indicando que a evolução foi impelida pela vantagem

biológica que se alcançaria com variações sutis nas propriedades funcionais desses canais. Um resumo recente lista mais de 60 subunidades formadoras de poros, além de outras 20 subunidades auxiliares. Trata-se de uma demonstração evolucionária impressionante, embora difícil de ser compreendida por muitos de nós.

▼ Os canais de potássio são divididos em três classes principais (Tabela 4.2),[4] cujas estruturas são mostradas na Figura 3.20.

- *Canais de potássio controlados por voltagem*, os quais contêm seis hélices que atravessam a membrana, uma delas funcionando como sensor de voltagem, o que faz com que o canal se abra quando a membrana se despolariza. Nesse grupo, estão os canais da família *shaker*, responsáveis pela maior parte das correntes de K^+ controladas por voltagem conhecidas dos eletrofisiologistas, e outros canais, como os canais de potássio ativados por Ca^{2+}, e dois subtipos que são importantes no coração, os canais HERG e LQT. Muitos desses canais são bloqueados por fármacos como **tetraetilamônio** e **4-aminopiridina**
- *Canais de potássio retificadores de entrada*, assim chamados porque permitem que o K^+ entre com muito mais facilidade do que sai. Eles contêm duas hélices que atravessam a membrana e uma única alça formadora de poro (alça P). Esses canais são regulados pela interação com as proteínas G (ver Capítulo 3) e medeiam os efeitos inibitórios de muitos agonistas que atuam nos receptores acoplados à proteína G. Certos tipos são importantes no coração, especialmente na regulação da duração do potencial de ação cardíaco (ver Capítulo 22); outros são alvos das **sulfonilureias** (fármacos hipoglicemiantes que estimulam a secreção de insulina por bloqueio desses canais; ver Capítulo 32) e relaxantes da

musculatura lisa, como o **minoxidil** e o **diazóxido**, que abrem os canais (ver Capítulo 23)

- *Canais de potássio com domínio de dois poros*, com quatro hélices e duas alças P. Apresentam retificação de saída, exercendo forte influência repolarizadora, que se opõe a qualquer tendência de excitação. Esses canais podem contribuir para a condutância de K^+ em repouso em muitas células, mostrando-se suscetíveis à regulação por intermédio das proteínas G; determinados subtipos foram envolvidos na ação de anestésicos voláteis, como o **isoflurano** (ver Capítulo 42).

Para mais detalhes e informações sobre os canais de potássio e vários medicamentos e toxinas que os afetam, ver Jenkinson (2006) e Alexander *et al*. (2015).

Anormalidades hereditárias dos canais de potássio (canalopatias) contribuem para o crescente número de doenças cardíacas, neurológicas e outras. Entre elas, cita-se a *síndrome do QT longo*, associada a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem do coração, causando episódios de parada ventricular que podem provocar morte súbita. O prolongamento do intervalo *QT* induzido por fármacos é um efeito colateral não desejado de vários medicamentos (ver Capítulo 22), incluindo **metadona** e vários agentes antipsicóticos. Atualmente, os novos fármacos são rastreados para essa propriedade logo no início de seu processo de desenvolvimento (ver Capítulo 60). Alguns tipos de surdez e epilepsia familiares estão associados a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem (Imbrici *et al*., 2016).

Canais iônicos e excitabilidade elétrica 

- As células excitáveis geram um potencial de ação do tipo "tudo ou nada" em resposta à despolarização da membrana. Isso ocorre na maioria dos neurônios e células musculares e em algumas células glandulares. A base iônica e a evolução temporal da resposta variam conforme o tecido
- A resposta regenerativa resulta de uma corrente de despolarização associada à abertura dos canais de cátions (principalmente Na^+ e Ca^{2+}) dependentes de voltagem. É terminada por inativação desses canais, acompanhada da abertura dos canais de potássio
- Existem muitas variantes moleculares de canais operados por voltagem, com funções específicas em diferentes tipos celulares
- A membrana da célula "em repouso" é relativamente permeável ao K^+, mas impermeável ao Na^+ e ao Ca^{2+}. Fármacos ou mediadores que abrem os canais de potássio reduzem a excitabilidade da membrana. Os inibidores dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} têm o mesmo efeito. O bloqueio de canais de K^+ ou a ativação dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} produzem aumento da excitabilidade
- As células do músculo cardíaco, alguns neurônios e algumas células musculares lisas geram potenciais de ação espontâneos cujos ritmo, amplitude e frequência são afetados por fármacos que afetam a função dos canais iônicos.

CONTRA3ГO MUSCULAR

Os efeitos dos fármacos sobre o mecanismo contrátil do músculo liso formam a base de muitas aplicações terapêuticas, pois o músculo liso é um componente importante da maioria dos sistemas fisiológicos, incluindo os vasos sanguíneos e os tratos gastrintestinal, respiratório e urinário. Por muitas décadas, a farmacologia do músculo liso, com sua marca registrada tecnológica – o banho de órgão isolado –, manteve-se no centro do palco farmacológico, e nem o tema nem a tecnologia têm mostrado sinais de

cansaço, mesmo com o palco bem mais cheio. A contratilidade do músculo cardíaco e esquelético também é alvo de importantes efeitos dos fármacos.

Tabela 4.2 Tipos e funções dos canais de potássio.

Classe estrutural[a]	Subtipos funcionais[b]	Funções	Efeitos de fármacos	Comentários
Controlados por voltagem (6T, 1 P)	Canais de potássio controlados por voltagem	Repolarização do potencial de ação Limita a frequência máxima de disparo	Bloqueados por tetraetilamônio e 4-aminopiridina Determinados subtipos são bloqueados pelas dendrotoxinas (do veneno da serpente mamba-verde)	No coração, os subtipos incluem os canais HERG e LQT, que estão envolvidos em arritmias congênitas ou induzidas por fármacos. Outros subtipos podem estar envolvidos em formas hereditárias de epilepsia
	Canais de K^+ ativados por Ca^{2+}	Inibição após estímulos que aumentam $[Ca^{2+}]_i$	Determinados subtipos são bloqueados por apamina (do veneno de abelha) e caribdotoxina (do veneno de escorpião)	Importantes em muitos tecidos excitáveis para limitar os disparos repetitivos; presentes também nas células secretoras
Retificadores de entrada (2T, 1 P)	Ativados pela proteína G	Medeiam efeitos de GPCR acoplados a Gi/Go que causam inibição por aumento da condutância ao K^+	Agonistas e antagonistas dos GPCR Alguns são bloqueados por tertiapina (do veneno de abelha-de-mel)	Outros canais de K^+ retificadores de entrada são importantes nos rins
	Sensíveis ao ATP	Encontrados em muitas células. Os canais abrem-se quando a [ATP] está	A associação de um subtipo com o receptor de sulfonilureia (SUR)	

		baixa, causando inibição Importante no controle da secreção de insulina no pâncreas	resulta na modulação por esses fármacos (p. ex., glibenclamida), que fecham os canais, e pelos fármacos que abrem os canais de K^+ (p. ex., diazóxido, minoxidil), que relaxam o músculo liso	
Domínio de dois poros (4T, 2 P)	Diversos subtipos foram identificados (TWIK, TRAAK, TREK, TASK etc.)	A maioria é insensível à voltagem; alguns encontram-se abertos normalmente e contribuem para a condutância ao K^+ "em repouso" Modulados por GPCR	Certos subtipos são ativados por anestésicos voláteis (p. ex., isoflurano) Não existem agentes bloqueadores seletivos	A nomenclatura é enganosa, especialmente quando estes são referidos como canais de dois poros

[a]As estruturas dos canais de potássio (ver Figura 3.20) são definidas de acordo com o número de hélices transmembrana (T) e de alças formadoras de poros (P) em cada subunidade α. Os canais funcionais contêm diversas subunidades (em geral, quatro), que podem ser idênticas ou diferentes, e que geralmente estão associadas a subunidades acessórias (β).

[b]Foram identificadas diversas variantes moleculares em cada subtipo funcional, que, em geral, estão restritas a determinadas células e tecidos. Ainda não se sabe o significado fisiológico e farmacológico dessa heterogeneidade.

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*Gprotein-coupled receptor*).

Apesar de o fundamento molecular básico da contração ser semelhante em cada caso, ou seja, a interação de actina e miosina com a energia derivada do ATP é iniciada pelo aumento da $[Ca^{2+}]_i$, existem diferenças entre esses

três tipos de músculo responsáveis pelas distintas reações a fármacos e mediadores químicos.

Essas diferenças (Figura 4.9) envolvem (a) a conexão entre os eventos na membrana e o aumento da $[Ca^{2+}]_{i.}$ e (b) o mecanismo pelo qual a $[Ca^{2+}]_i$ regula a contração.

MЪSCULO ESQUELЙTICO

O músculo esquelético contém um arranjo de túbulos T transversais que se estendem da membrana plasmática para o interior da célula. O potencial de ação da membrana plasmática depende dos canais de sódio controlados por voltagem, como ocorre na maioria das células nervosas, propagando-se rapidamente de seu ponto de origem, na placa motora (ver Capítulo 14), para o restante da fibra muscular. A membrana do túbulo T contém canais de cálcio controlados por voltagem chamados receptores de di-hidropiridina (DHPR),[5] que respondem à despolarização da membrana conduzida passivamente ao longo dos túbulos T quando a membrana plasmática é invadida por um potencial de ação. Os DHPR se situam nas extremidades, perto dos *RyR* (Capítulo 3), da membrana do RS adjacente, e a ativação desses RyR provoca liberação de Ca^{2+} pelo RS. O acoplamento direto entre os DHPR dos túbulos T e os RyR do RS (como ilustrado na Figura 4.9) causa a abertura dos RyR na despolarização da membrana. Em função desse vínculo, a despolarização ativa rapidamente os RyR, liberando uma curta emissão de Ca^{2+} do RS para o sarcoplasma. O Ca^{2+} se liga à troponina, uma proteína que normalmente bloqueia a interação de actina e miosina. Quando ocorre essa ligação, a troponina se afasta, permitindo que o mecanismo contrátil entre em ação. A liberação de Ca^{2+} é rápida e breve, e o músculo responde com um rápido “espasmo”. Esse mecanismo é relativamente rápido e direto, em comparação com o que ocorre nos músculos cardíaco e liso (descrito adiante), mostrando-se, consequentemente, menos suscetível à modulação farmacológica.

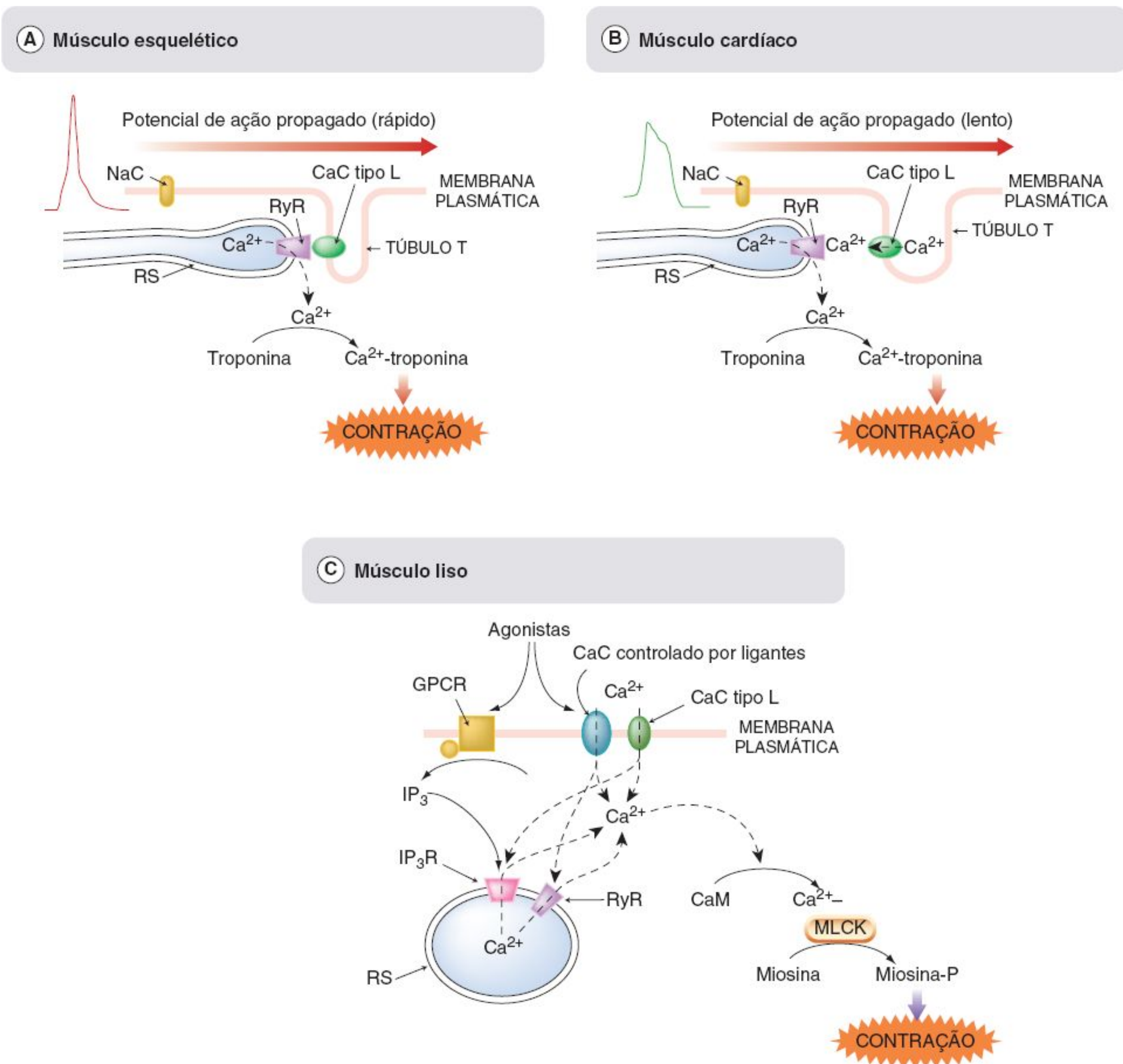


Figura 4.9 **Comparação do acoplamento excitação-contração em músculo estriado (A), músculo cardíaco (B) e músculo liso (C).** Os músculos estriado e cardíaco diferem principalmente no mecanismo pelo qual a despolarização da membrana está acoplada à liberação de Ca^{2+}. O canal de cálcio (CaC) e o receptor de rianodina (RyR) estão posicionados muito próximos em ambos os tipos de músculo. No músculo cardíaco, a entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem inicia a liberação de Ca^{2+} por ativação dos RyR sensíveis ao Ca^{2+}, enquanto no músculo estriado os canais de cálcio do sarcolema ativam os RyR por uma interação física que depende de voltagem. O controle do Ca^{2+} intracelular nas células de músculo liso pode variar dependendo do tipo de músculo liso. Em termos

gerais, a contração do músculo liso é largamente dependente da liberação de Ca^{2+} dos estoques do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3), através dos receptores de IP_3 (IP_3R). A contração do músculo liso pode ainda ser produzida pela entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio controlados por voltagem ou ligantes. O mecanismo pelo qual o Ca^{2+} ativa a contração é diferente, operando de maneira mais lenta no músculo liso em comparação com o músculo estriado ou o cardíaco. *CaC*, canal de cálcio; *CaM*, calmodulina; *GPCR*, receptor acoplado à proteína G; MLCK, quinase da cadeia leve da miosina; *NaC*, canal de sódio controlado por voltagem; *RyR*, receptor de rianodina; *RS,* retículo sarcoplasmático.

MЪSCULO CARDHACO

O músculo cardíaco difere do músculo esquelético em alguns aspectos importantes. A natureza do potencial de ação cardíaco, os mecanismos iônicos responsáveis por sua ritmicidade intrínseca e os efeitos dos fármacos na frequência e no ritmo cardíacos são descritos no Capítulo 22. A configuração do potencial de ação cardíaco varia nas diversas partes do coração, mas, em geral, apresenta um platô que dura algumas centenas de milissegundos após a despolarização rápida inicial. Os túbulos T no músculo cardíaco contêm canais de cálcio do tipo L, que se abrem durante esse platô, possibilitando a entrada de Ca^{2+}. Essa entrada de Ca^{2+} atua nos RyR (um tipo molecular diferente daquele do músculo estriado) para liberar Ca^{2+} do RS (Figura 4.9). Com pequenas diferenças, o mecanismo subsequente por meio do qual o Ca^{2+} ativa a maquinaria contrátil é o mesmo que ocorre no músculo estriado. A liberação de Ca^{2+}, induzida por Ca^{2+} através dos RyR, pode ter um papel relevante em algumas formas de arritmia cardíaca. As mutações dos RyR estão implicadas em vários distúrbios da função dos músculos estriado e cardíaco (Priori e Napolitano, 2005).

MЪSCULO LISO

As propriedades do músculo liso variam consideravelmente nos diversos órgãos, e os mecanismos que vinculam os eventos de membrana e a contração são correspondentemente variáveis e mais complexos do que em outros tipos de musculatura. A atividade espontânea rítmica ocorre em

muitos órgãos, por intermédio de mecanismos que produzem oscilações na $[Ca^{2+}]_i$ (ver Figura 4.2B). O potencial de ação do músculo liso é, em geral, um acontecimento preguiçoso e vago, em comparação com o comportamento mais disciplinado dos músculos esquelético e cardíaco, propagando-se pelo tecido de forma mais lenta e imprecisa. O potencial de ação é, na maioria dos casos, gerado pelos canais de cálcio do tipo L, e não pelos canais de sódio controlados por voltagem, constituindo uma rota importante para a entrada de Ca^{2+}. Além disso, muitas células musculares lisas contêm receptores P2X, canais de cátions controlados por ligantes que permitem a entrada de Ca^{2+} ao serem ativados pelo ATP liberado pelos nervos autônomos (ver Capítulo 13). As células musculares lisas também armazenam Ca^{2+} no RE, do qual pode ser liberado quando o IP_3R é ativado (ver Capítulo 3). O IP_3 é gerado pela ativação de diversos tipos de receptores acoplados à proteína G. Assim, em contraste com os músculos esquelético e cardíaco, a liberação de Ca^{2+} e a contração podem ocorrer no músculo liso quando tais receptores são ativados, sem, necessariamente, envolver a despolarização e a entrada de Ca^{2+} através da membrana plasmática. Os RyR também estão presentes em muitas células de músculo liso, e a liberação de Ca^{2+} induzida por cálcio através desses canais pode ter um papel relevante na geração de contração muscular (ver Figura 4.9) ou no acoplamento dos canais de K^+ ativados por cálcio da membrana plasmática, resultando em hiperpolarização celular e, desse modo, reduzindo a entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio controlados por voltagem (Figura 4.10).

O mecanismo contrátil do músculo liso é ativado quando a *cadeia leve da miosina* sofre fosforilação, soltando-a dos filamentos de actina. Essa fosforilação é catalisada por uma quinase, a *quinase da cadeia leve da miosina* (MLCK; do inglês, *miosin light chain kinase*), que é ativada quando se liga à Ca^{2+}-calmodulina (p. 63, Figura 4.9). Uma segunda enzima, a *fosfatase de miosina*, reverte a fosforilação, causando relaxamento. Assim, a MLCK e a fosfatase da miosina têm efeitos que se contrabalançam, promovendo contração e relaxamento, respectivamente. As duas enzimas são reguladas por nucleotídios cíclicos (cAMP e GMPc; ver Capítulo 3), e muitos fármacos que causam contração ou relaxamento do músculo liso mediado pelos receptores acoplados à proteína G ou pelos receptores ligados

à guanilil ciclase atuam dessa forma. A Figura 4.10 apresenta um resumo dos principais mecanismos pelos quais os fármacos controlam a contração do músculo liso. A complexidade desses mecanismos de controle e interações explica por que os farmacologistas têm estado fascinados por tanto tempo pelo músculo liso. Muitos fármacos usados no âmbito terapêutico atuam causando contração ou relaxamento do músculo liso, especialmente aqueles que afetam os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrintestinal, como será visto em outros capítulos, nos quais são apresentados detalhes de fármacos específicos e seus efeitos fisiológicos.

Contração muscular 

- A contração muscular ocorre em resposta ao aumento de [Ca^{2+}]
- No músculo esquelético, a despolarização causa rápida liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS); no músculo cardíaco, o Ca^{2+} entra através de canais controlados por voltagem, e essa entrada inicial desencadeia a liberação adicional do RS; no músculo liso, o sinal de Ca^{2+} se deve, em parte, à entrada do Ca^{2+} e, em parte, à liberação do íon do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3)
- No músculo liso, a contração pode ocorrer sem potenciais de ação, por exemplo, quando um agonista nos receptores acoplados à proteína G leva à formação de IP_3
- A ativação do mecanismo contrátil do músculo liso envolve a fosforilação da cadeia leve da miosina, mecanismo regulado por uma variedade de sistemas de segundos mensageiros.

LIBERA3ГO DE MEDIADORES QUHMICOS

Boa parte da farmacologia se baseia na interferência com os mediadores químicos do próprio organismo, especialmente os neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios. Aqui discutiremos alguns dos

mecanismos comuns envolvidos na liberação de tais mediadores, e não será surpresa descobrir que o Ca^{2+} desempenha um papel muito importante. Fármacos e outros agentes que afetam os diversos mecanismos de controle que regulam a $[Ca^{2+}]_i$ também afetam a liberação de mediadores, sendo este fato responsável por muitos dos efeitos fisiológicos produzidos.

Os mediadores químicos que são liberados das células pertencem a dois grupos principais (Figura 4.11):

- Mediadores que são pré-formados e armazenados em vesículas – algumas vezes chamadas de grânulos de armazenamento –, das quais são liberados por *exocitose*. Este grande grupo engloba todos os neurotransmissores e neuromoduladores convencionais (ver Capítulos 13 e 38) e muitos hormônios. Também inclui proteínas secretadas, como as citocinas e vários fatores de crescimento (ver Capítulo 19)
- Mediadores produzidos em função da demanda e que são liberados por meio de difusão ou de transportadores presentes na membrana.[6] Este grupo inclui o óxido nítrico (ver Capítulo 21) e muitos mediadores lipídicos (p. ex., prostanoides; ver Capítulo 18), e endocanabinoides (ver Capítulo 20), os quais são liberados da célula pós-sináptica para atuar de forma retrógrada nos terminais nervosos.

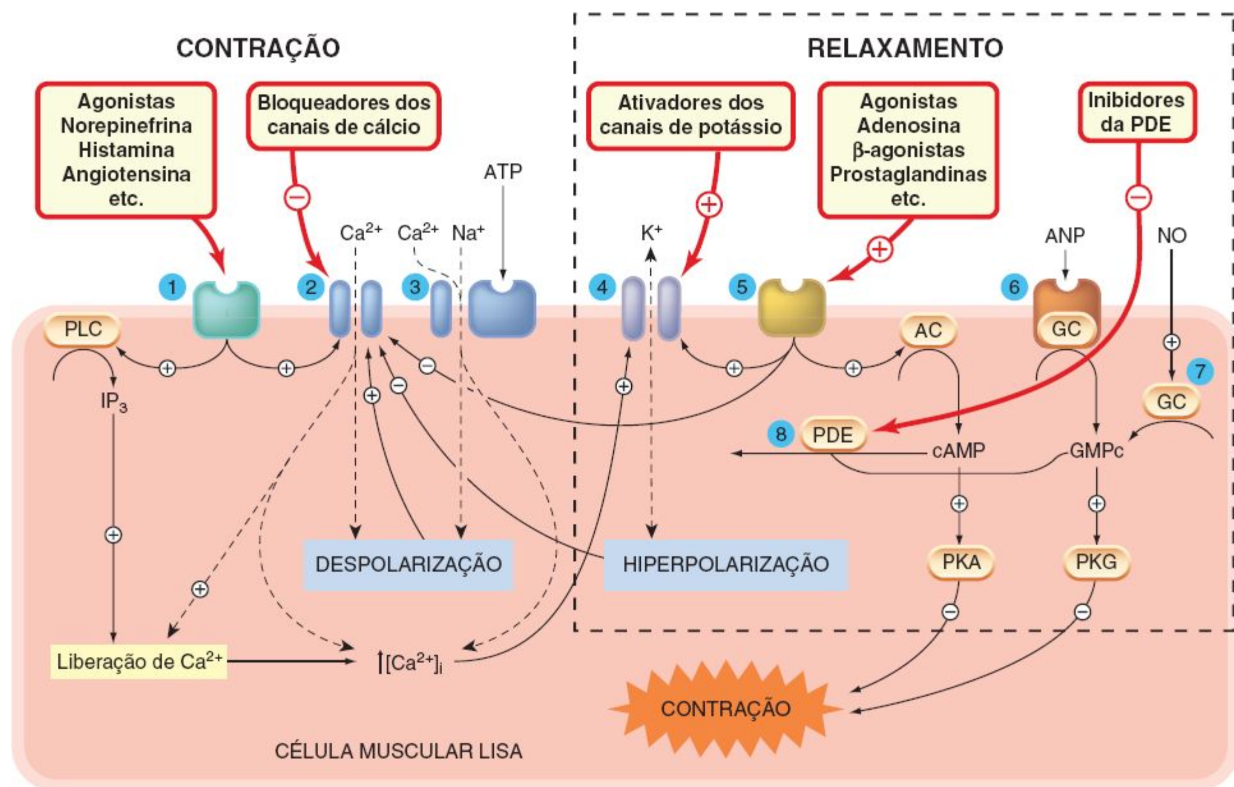


Figura 4.10 **Mecanismos que controlam a contração e o relaxamento do músculo liso.** *1*. Receptores acoplados à proteína G para os agonistas excitatórios, que regulam principalmente a formação de trifosfato de inositol e a função do canal de cálcio. *2*. Canais de cálcio operados por voltagem. *3*. Canais de cátions controlados por ligantes (o receptor P2X para o ATP é o principal exemplo). *4*. Canais de potássio. *5*. Receptores acoplados à proteína G para agentes inibitórios que regulam principalmente a formação de cAMP e a função dos canais de potássio e cálcio. *6*. Receptor para o peptídio natriurético atrial (ANP; do inglês, *atrial natriuretic peptide*) ligado diretamente à guanilil ciclase (GC). *7*. GC solúvel, ativada por óxido nítrico (NO). *8*. Fosfodiesterase (PDE), a principal via de inativação de cAMP e GMPc. *AC*, adenilil ciclase; *PKA*, proteinoquinase A; *PKG*, proteinoquinase G; *PLC*, fosfolipase C.

Os íons cálcio desempenham um papel essencial em ambos os casos, pois uma elevação na $[Ca^{2+}]_i$ inicia a exocitose e também é o principal ativador das enzimas responsáveis pela síntese dos mediadores difusíveis.

Além dos mediadores que são liberados pelas células, alguns são formados a partir de precursores no plasma, e dois exemplos importantes são as *cininas* (ver Capítulo 19) e a *angiotensina* (ver Capítulo 23), peptídios produzidos pela clivagem das proteínas circulantes.

EXOCITOSE

A exocitose, que ocorre em resposta ao aumento da $[Ca^{2+}]_i$, é o principal mecanismo de liberação de transmissores (ver Figura 4.11) nos sistemas nervosos periférico e central, assim como nas células endócrinas e nos mastócitos. A secreção de enzimas e outras proteínas pelas glândulas exócrinas e gastrintestinais e pelas células endoteliais é feita de maneira semelhante. A exocitose (Thorn *et al*., 2016) envolve a fusão entre a membrana das vesículas sinápticas e a superfície interna da membrana plasmática. As vesículas estão preenchidas com transmissores armazenados, e a liberação é feita em "pacotes" definidos, ou *quanta*, cada qual representando o conteúdo de uma única vesícula. As primeiras evidências desse processo vieram do trabalho de Katz *et al*. nos anos 1950, que registraram "potenciais miniaturas de placa terminal" espontâneos em junção neuromuscular de sapo e mostraram que cada um resultava da liberação espontânea do "pacote" de um transmissor, a acetilcolina. Também mostraram que a liberação provocada pela estimulação do nervo ocorria pela liberação sincrônica de várias centenas de *quanta*, sendo altamente dependente da presença de Ca^{2+} na solução do banho. Estudos de microscopia eletrônica forneceram evidências inequívocas de que os *quanta* representavam as vesículas liberando seu conteúdo por exocitose. De acordo com essa técnica, o tecido era rapidamente congelado durante a liberação do transmissor, mostrando as vesículas em processo de extrusão. Além disso, métodos distintos de medição eletrofisiológica mostraram que a capacitância da membrana (refletindo a área da membrana pré-sináptica) aumentava progressivamente com a fusão de cada vesícula, retornando gradualmente ao normal à medida que a membrana da vesícula era recuperada da superfície. Também existem evidências bioquímicas mostrando que, além do transmissor, outros constituintes das vesículas são liberados ao mesmo tempo.

▼ Nos terminais nervosos especializados para transmissão sináptica rápida, o Ca^{2+} entra por canais de cálcio controlados por voltagem, especialmente dos tipos N e P/Q (ver p. 54 e Tabela 4.1), e as vesículas sinápticas "ancoram" em zonas ativas – regiões especializadas da membrana pré-sináptica nas quais

ocorre a exocitose, situadas nas proximidades dos canais de cálcio relevantes e em zonas ricas dos receptores da membrana pós-sináptica. Em locais em que a velocidade não é tão crítica, o Ca^{2+} pode ser originário de estoques intracelulares, e a organização espacial das zonas ativas não é tão bem definida. É comum que células secretoras, incluindo os neurônios, liberem mais de um mediador (p. ex., um transmissor “rápido”, como o glutamato, e um transmissor “lento”, como um neuropeptídio) de diferentes conjuntos de vesículas (ver Capítulo 13). As vesículas que contêm transmissores rápidos se situam junto às zonas ativas, enquanto aquelas que contêm transmissores lentos estão mais distantes. Graças à organização espacial compacta, a liberação do transmissor rápido ocorre assim que os canais de cálcio próximos se abrem, antes que o Ca^{2+} tenha a chance de se difundir através do terminal, enquanto a liberação do transmissor lento requer uma difusão mais ampla de Ca^{2+}. Como resultado, a liberação de transmissores rápidos ocorre a cada impulso, mesmo em baixas frequências de estimulação, enquanto a liberação de transmissores lentos só ocorre em resposta às altas frequências de estimulação. Em consequência, a taxa de liberação de ambos depende criticamente da frequência e do padrão de disparo do neurônio pré-sináptico (Figura 4.12). Em células não excitáveis (p. ex., a maioria das glândulas exócrinas e endócrinas), o mecanismo lento predomina, sendo ativado principalmente pela liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares.

O cálcio causa exocitose ao se associar à *sinaptotagmina*, uma proteína ligada à vesícula, favorecendo a associação entre uma segunda proteína ligada à vesícula, a *sinaptobrevina*, e uma proteína correlata, a *sinaptotaxina*, na superfície interna da membrana plasmática. Essa associação faz com que a membrana

da vesícula entre em íntima aposição com a membrana plasmática, causando a fusão de ambas. Esse grupo de proteínas, conhecido como SNAREs, é fundamental para a exocitose.

Após a exocitose, a vesícula vazia[7] é recapturada por endocitose, retornando ao interior do terminal, onde se funde com a membrana endossômica maior. Do endossomo, "brotam" novas vesículas, que captam o transmissor do citosol através de proteínas transportadoras específicas e ancoram novamente na membrana pré-sináptica. Essa sequência, que, tipicamente, leva vários minutos, é controlada por diversas proteínas de trânsito associadas à membrana plasmática e às vesículas, assim como por proteínas do citosol. Por enquanto, existem poucos fármacos que afetam a liberação dos transmissores por meio da interação com as proteínas sinápticas, apesar de as neurotoxinas botulínicas (ver Capítulo 14) produzirem seus efeitos por clivagem proteolítica das proteínas SNARE.

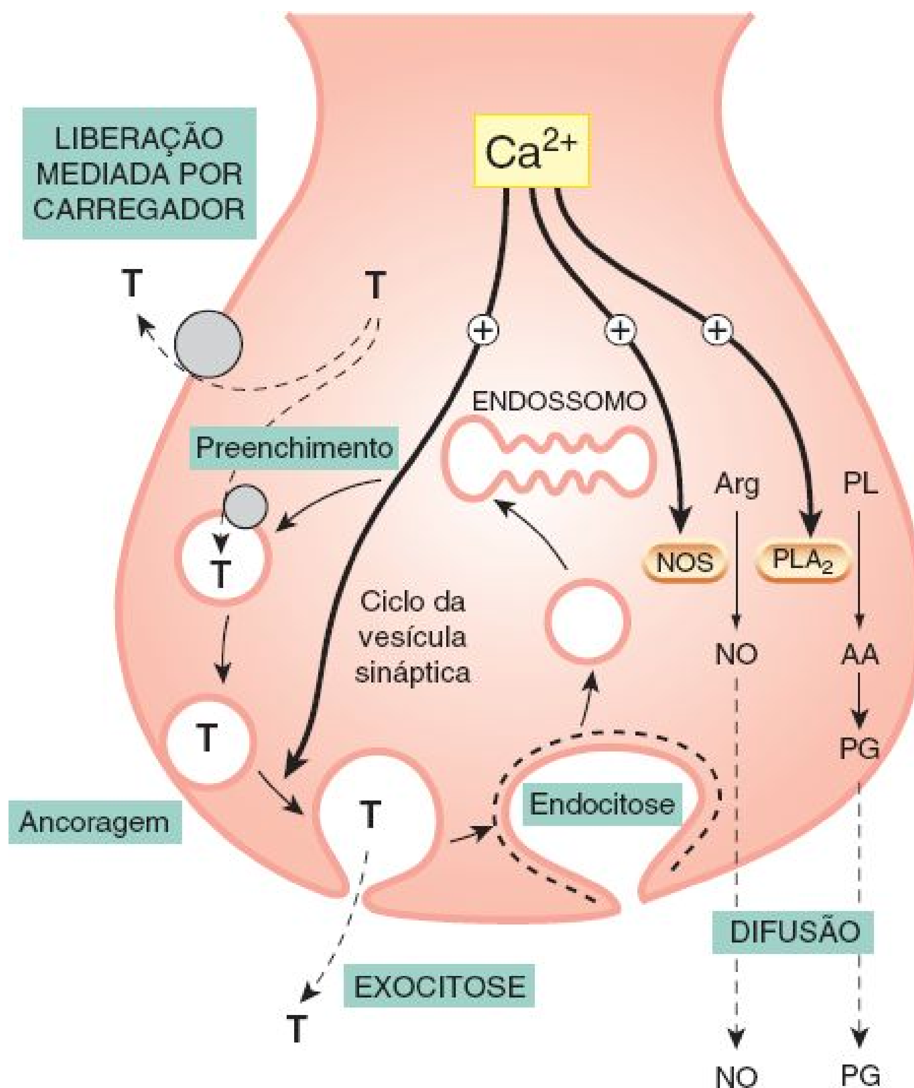


Figura 4.11 **Papel da exocitose, transporte mediado por carregadores e difusão na liberação de mediadores.** O principal mecanismo de liberação dos mediadores monoaminados e peptídicos é a exocitose mediada por Ca^{2+}, mas também ocorre liberação do citosol mediada por carregador. T representa um transmissor amina típico, como norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina. O óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas (PG) são liberados por difusão assim que são formados, a partir da arginina (Arg) e do ácido araquidônico (AA), respectivamente, pela ação de enzimas ativadas por Ca^{2+}, a sintase do óxido nítrico (NOS) e a fosfolipase A_2 (PLA_2) (ver mais detalhes nos Capítulos 18 e 21).

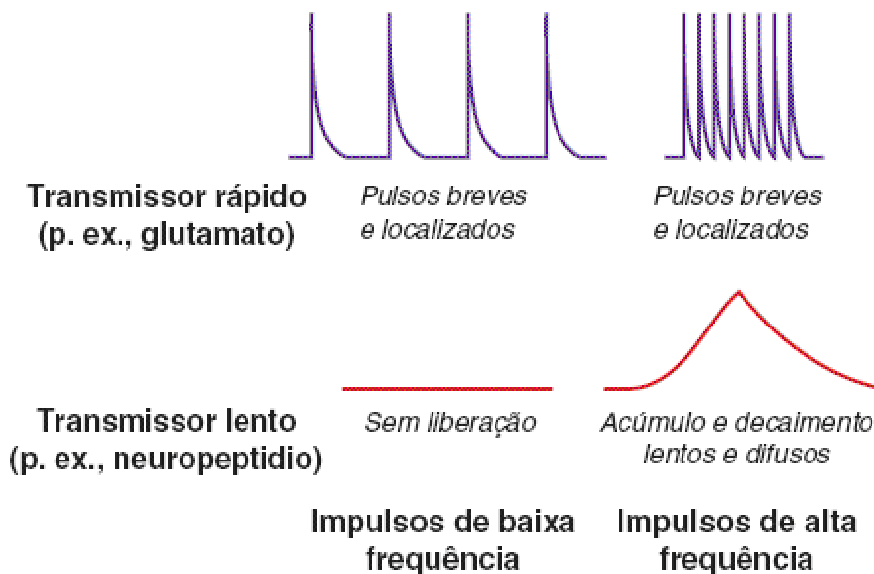


Figura 4.12 **A liberação de transmissores "rápidos" e "lentos" depende da evolução temporal e da frequência.** Os transmissores rápidos (p. ex., glutamato) são armazenados em vesículas sinápticas "ancoradas" próximo a canais de cálcio operados por voltagem na membrana do terminal nervoso, sendo liberados em pequenas emissões quando a membrana é despolarizada (p. ex., por um potencial de ação). Os transmissores lentos (p. ex., neuropeptídios) são armazenados em vesículas distantes da membrana. Sua liberação é mais lenta porque elas precisam, em primeiro lugar, migrar para a membrana, o que só ocorre quando o nível de $[Ca^{2+}]_i$ é suficiente.

MECANISMOS DE LIBERA3ГO NГO VESICULAR

Caso tenha parecido bom demais este cenário claro e organizado de pacotes de transmissores prontos e esperando para, obedientemente, se abrirem e liberarem seu interior para fora da célula em resposta a uma pequena emissão de Ca^{2+}, esteja certo de que o quadro não é assim tão simples. A acetilcolina, a norepinefrina e outros mediadores podem escapar dos terminais nervosos a partir do compartimento citosólico, independentemente da fusão das vesículas, usando transportadores na membrana plasmática (ver Figura 4.11). Fármacos, como as **anfetaminas**, que liberam aminas de terminais nervosos centrais e periféricos (ver Capítulos 15 e 40) deslocam a amina endógena de suas vesículas de armazenamento para o citosol, de onde escapa através do transportador de monoaminas localizado na membrana plasmática, um mecanismo que não depende de Ca^{2+}.[8]

O óxido nítrico (ver Capítulo 21), os metabólitos do ácido araquidônico (p. ex., as prostaglandinas; ver Capítulo 18) e os endocanabinoides (ver Capítulo 20) são exemplos importantes de mediadores que são liberados do citosol por difusão através da membrana ou por extrusão mediada por carregadores, e não por exocitose. Os mediadores não são armazenados, escapando da célula assim que são sintetizados. Em cada caso, a enzima de síntese é ativada pelo Ca^{2+}, e o controle da taxa de síntese a cada momento depende da $[Ca^{2+}]_i$. Esse tipo de liberação é necessariamente mais lento que o mecanismo clássico de exocitose, mas, no caso do óxido nítrico, é rápido o suficiente para se comportar como um verdadeiro transmissor (ver Figura 13.5 e Capítulo 21).

Liberação de mediadores 

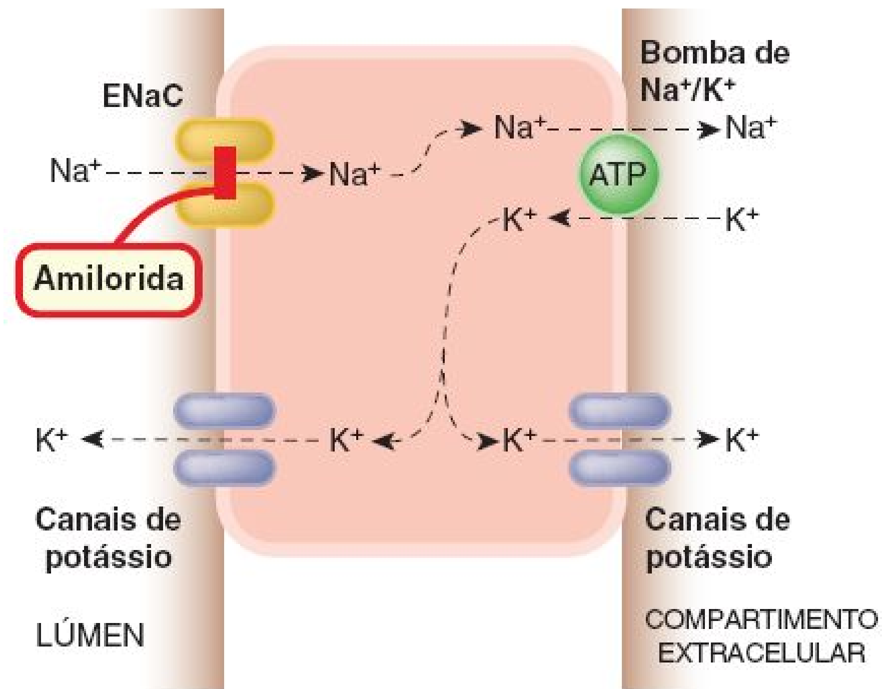
- A maioria dos mediadores químicos é armazenada em vesículas e liberada por exocitose. Alguns não são armazenados, mas são sintetizados em função da demanda e liberados por difusão ou através de carregadores presentes na membrana
- A exocitose ocorre em resposta a um aumento na $[Ca^{2+}]_i$ resultante da interação mediada pelo Ca^{2+} entre proteínas da vesícula sináptica e da membrana plasmática, fazendo com que as membranas se fundam
- Após liberar seu conteúdo, as vesículas são recicladas e novamente preenchidas com transmissor
- Muitas células secretoras contêm mais de um tipo de vesícula, preenchidas com diferentes mediadores e secretadas de forma independente
- Os mediadores armazenados (p. ex., neurotransmissores) podem ser liberados diretamente do citosol, independentemente do Ca^{2+} e da exocitose, por fármacos que interagem com os mecanismos de transporte da membrana
- Mediadores que não são armazenados, como prostanoides, óxido nítrico e endocanabinoides, são liberados por meio do aumento da $[Ca^{2+}]$i, que ativa as enzimas responsáveis por sua síntese.

TRANSPORTE EPITELIAL DE HONS

Os epitélios secretores de líquidos compreendem epitélios em túbulo renal, glândulas salivares, trato gastrintestinal e vias respiratórias. Em cada caso, as células epiteliais estão dispostas em camadas que separam o compartimento interno (perfundido por sangue) da luz externa, para o qual, ou do qual, a secreção flui. A secreção de líquidos envolve dois mecanismos principais que, em geral, coexistem na mesma célula e interagem entre si. Ambos os mecanismos (Figura 4.13) estão envolvidos no transporte de Na^+e de Cl^-, respectivamente.

No caso do transporte de Na^+, ocorre secreção porque o Na^+ entra passivamente por uma extremidade da célula e é bombeado ativamente na outra extremidade, e a água o segue passivamente. Uma classe de canais de sódio epiteliais (ENaC; do inglês, *epithelial sodium channels*) altamente regulados, que permitem a entrada do Na^+, é de suma importância para o processo.

Os ENaC (Hanukoglu e Hanukoglu, 2016) estão amplamente expressos, não apenas nas células epiteliais, mas também em neurônios e outras células excitáveis, em que sua função é, em grande parte, desconhecida. Eles são regulados principalmente pela aldosterona, um hormônio produzido pelo córtex suprarrenal que aumenta a reabsorção de Na^+ pelos rins (ver Capítulo 30). A aldosterona, como outros hormônios esteroides, age regulando a expressão gênica (ver Capítulo 3), e causa aumento na expressão de EnaC, o que acentua a taxa de transporte de Na^+ e de líquidos. Os ENaC são bloqueados seletivamente por certos diuréticos, em especial a **amilorida** (ver Capítulo 30), um composto amplamente utilizado para estudar o funcionamento dos ENaC em outras situações.


A
ENaC
Na+
Na+
Na+
Na+
Bomba de
Na+/K+
ATP
K+
K+
Amilorida
K+
K+
K+
K+
Canais de
potássio
Canais de
potássio
LÚMEN
COMPARTIMENTO
EXTRACELULAR

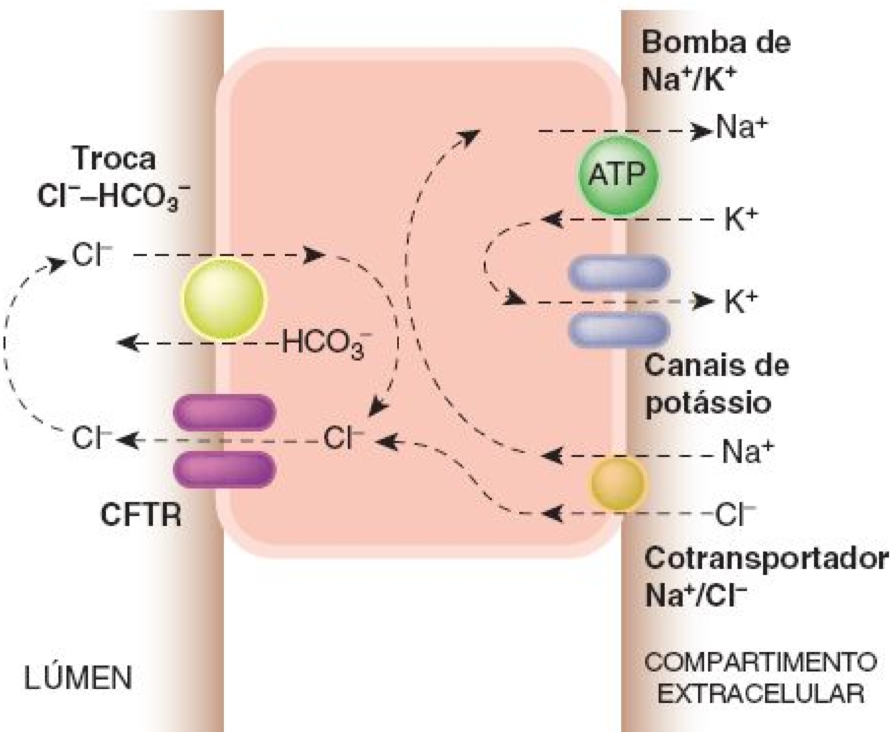

B
Bomba de
Na+/K+
Na+
ATP
Troca
Cl−–HCO3−
K+
Cl−
K+
HCO3−
Canais de
potássio
Cl−
Cl−
Na+
Cl−
CFTR
Cotransportador
Na+/Cl−
LÚMEN
COMPARTIMENTO
EXTRACELULAR

Figura 4.13 **Mecanismos generalizados de transporte epitelial de íons.** Esses mecanismos são importantes nos túbulos renais (ver Capítulo 30 para mais detalhes) e em muitas outras situações, como nos tratos gastrintestinal e respiratório. O mecanismo exato pode variar de tecido para tecido, dependendo da expressão e da localização do canal e da bomba. **A.** Transporte de sódio. Um tipo especial de canal de sódio epitelial (ENaC) controla a entrada de Na^+ na célula, a partir da superfície luminal, sendo o Na^+ bombeado ativamente para fora através da superfície apical da célula pela bomba de troca Na^+-K^+. O K^+ se move passivamente através dos canais de potássio. **B.** Transporte de cloreto. O Cl^- sai da célula através de um canal especial na membrana, o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR; do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), depois de entrar na célula através da superfície apical pelo cotransportador Na^+/Cl^-, ou da superfície luminal pelo cotransportador Cl^-/HCO_3^-.

O transporte de cloreto é particularmente importante nas vias respiratórias e no trato gastrintestinal. Nas vias respiratórias, é essencial para a secreção de líquido, enquanto no cólon é responsável pela reabsorção de líquido, e a diferença está na disposição dos diversos transportadores e canais em relação à polaridade das células. O diagrama simplificado da Figura 4.13B representa a situação encontrada no pâncreas, em que a secreção depende do transporte de Cl^-. A molécula-chave no transporte de Cl^- é o *regulador da condutância transmembrana da fibrose cística* (CFTR; do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), assim chamado porque os estudos iniciais sobre a fibrose cística, uma doença hereditária, mostraram que se devia a uma deficiência na condutância de Cl^- na membrana das células epiteliais secretoras, e descobriu-se que o gene CFTR, identificado por meio de laboriosos estudos de ligação genética e isolado em 1989, codifica um canal de íon condutor de Cl^-. Consequências fisiológicas graves decorrem das mutações no CFTR e da resultante deficiência na secreção, especialmente nas vias respiratórias, mas também em outros sistemas, como as glândulas sudoríparas e o pâncreas. Estudos de patologias associadas a mutações no gene CFTR revelaram muito sobre os mecanismos moleculares que envolvem o transporte de Cl^- (Wang *et al.*, 2014).

Tanto o transporte de Na^+ quanto o de Cl^- são regulados por mensageiros intracelulares, principalmente o Ca^{2+} e o cAMP, em que este último exerce seus efeitos ativando quinases proteicas e causando a fosforilação de canais e transportadores. O próprio CFTR é ativado por cAMP. No trato gastrintestinal, o aumento na formação de cAMP acentua a taxa de secreção de líquido, um efeito que provoca a diarreia profusa da infecção colérica (ver Capítulo 3) e condições inflamatórias em que a formação de prostaglandinas está aumentada (ver Capítulo 18). A ativação dos receptores acoplados à proteína G, que causam a liberação de Ca^{2+}, também estimula a secreção, possivelmente pela ativação do CFTR. Outros capítulos deste livro dão muitos exemplos de fármacos que afetam a secreção epitelial por meio da ativação ou do bloqueio de receptores acoplados à proteína G.

Transporte epitelial de íons 

- Muitos epitélios (p. ex., túbulos renais, glândulas exócrinas e vias respiratórias) são especializados para o transporte de íons específicos
- Esse tipo de transporte depende de uma classe especial de canais de sódio epiteliais (ENaC), que permite a entrada de Na^+ na célula em uma superfície, acoplada à extrusão ativa de Na^+, ou troca por outro íon, na superfície oposta
- O transporte de ânions depende de um canal de cloreto específico (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR]), cujas mutações são responsáveis pela fibrose cística
- A atividade dos canais, bombas e transportadores de troca é regulada por diversos segundos mensageiros e receptores nucleares, que controlam o transporte de íons de maneiras específicas.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referências gerais

Alexander, S.P., Catterall, W.A., Kelly, E., et al., 2015. The concise guide to pharmacology 2015/16: Voltage-gated ion channels. Br. J. Pharmacol. 172, 5904–5941. (*Contém breve descrição de uma série de canais iônicos e dos fármacos que interagem com estes*)

Berridge, M.J., 2014. Cell Signalling Biology. Portland Press. doi:10.1042/csb0001002. (*E-book gratuito disponível on-line em www.cellsignallingbiology.org; um recurso regularmente atualizado e em formato bastante legível, que abrange vários aspectos da sinalização celular)*.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J., 2012. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York. (*Livro de neurociências, excelente e bem escrito*)

Katz, B., 1966. Nerve, Muscle and Synapse. McGraw–Hill, New York. (*Registro clássico dos experimentos eletrofisiológicos pioneiros que estabeleceram as bases das funções nervosa e muscular*)

Berridge, M.J., 2016. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease. Physiol. Rev. 96, 1261–1296. (*Relato atualizado e legível dos mecanismos e versatilidade da sinalização de cálcio e de como esta pode ser alterada nos estados de doença*)

Morgan, A.J., Davis, L.C., Ruas, M., Galione, A., 2015. TPC: the NAADP discovery channel? Biochem. Soc. Trans. 43, 384–389. (*Discussão interessante sobre este tema controverso do laboratório de um dos principais protagonistas*)

Parrington, J., Lear, P., Hachem, A., 2015. Calcium signals regulated by NAADP and two-pore channels–their role in development, differentiation and cancer. Int. J. Dev. Biol. 59, 341–355. (*Revisão da potencial importância fisiopatológica*)

Prakriya, M., Lewis, R.S., 2015. Store-operated calcium channels. Physiol. Rev. 95, 1383–1436. (*Revisão abrangente deste tópico*)

Excitação e canais iônicos

Catterall, W.A., Swanson, T.M., 2015. Structural basis for pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. Mol. Pharmacol. 88, 141–150. (*Artigo de revisão útil*)

Hille, B., 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Sunderland. (*Provavelmente, ainda o melhor registro detalhado e claro dos princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase para suas propriedades biofísicas*)

Imbrici, P., Liantonio, A., Camerino, G.M., et al., 2016. Therapeutic approaches to genetic ion channelopathies and perspectives in drug discovery. Front. Pharmacol. 7, 121. (*Revisão detalhada da importância das canalopatias em múltiplos transtornos*)

Jenkinson, D.H., 2006. Potassium channels – multiplicity and challenges. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), 63–71. (*Artigo curto e útil sobre os muitos tipos de canal de K^+*)

Contração muscular

Berridge, M.J., 2008. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J. Physiol. 586, 5047–5061. (*Excelente artigo de revisão descrevendo os diferentes mecanismos através dos quais os sinais de cálcio controlam a atividade nos tipos distintos de músculo liso – complexo, porém claro*)

Priori, S.G., Napolitano, C., 2005. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca^{2+} release channels. J. Clin. Invest. 115, 2033–2038. (*Discute as mutações de RyR em diferentes doenças hereditárias*)

Van Petegem, F., 2012. Ryanodine receptors: structure and function. J. Biol. Chem. 287 (31), 31624–31632.

Secreção e exocitose

Hanukoglu, I., Hanukoglu, A., 2016. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. Gene 579, 95–132. (*Revisão extensiva da função e da importância destes canais na saúde e na doença*)

Thorn, P., Zorec, R., Rettig, J., Keating, D.J., 2016. Exocytosis in non-neuronal cells. J. Neurochem. 137, 849–859.

Wang, Y., Wrennall, J.A., Cai, Z., Li, H., Sheppard, D.N., 2014. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. Int. J. Biochem. Cell Biol. 52, 47–57.

[1] P e Q são tão semelhantes que, em geral, são considerados em conjunto. A terminologia é menos do que poética: o L significa de *longa duração*; T, *transitório;* N, *nem de longa duração nem transitório*. No entanto, P significa *Purkinje* – esse tipo de canal foi observado inicialmente em células de Purkinje do cerebelo. A sequência alfabética foi seguida (omitindo-se a letra O), de modo que os descobertos posteriormente foram chamados de Q e R.

[2] Leitores interessados em saber mais sobre a composição da subunidade de diferentes canais de cálcio dependentes de voltagem devem consultar o Guia para a Farmacologia em <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=80>

[3] Essas bombas foram comparadas a Sísifo, encarregado de empurrar uma pedra para cima de uma montanha (também consumindo ATP, sem dúvida), apenas para que ela rolasse montanha abaixo novamente.

[4] A terminologia dos canais de potássio é, no mínimo, confusa. Os eletrofisiologistas batizaram as correntes de K^+ de modo um tanto prosaico, com base em suas propriedades funcionais (I_{KV}, I_{KCa}, I_{KATP}, I_{KIR} etc.); os geneticistas deram nomes imaginativos aos genes, de acordo com os fenótipos associados às mutações (*shaker*, *ether-ago-go* etc.), enquanto os biólogos moleculares introduziram uma nomenclatura racional, mas de difícil memorização, baseada nas informações da sequência (KCNK, KCNQ etc., com sufixos numéricos). Quanto a nós, é necessário lidar da melhor maneira possível com esse jargão de nomenclaturas diferentes, tais como HERG (que – não se assuste – significa *Gene Humano Relacionado ao Ether-a-go-go*), TWIK, TREK e TASK.

[5] Embora esta seja, para todos os efeitos, apenas uma forma do canal cálcio tipo L, o termo receptor di-hidropiridínico (DHPR) é usado para indicar que eles não são idênticos aos canais do tipo L nos neurônios e no músculo cardíaco.

[6] Também pode ocorrer liberação, mediada por carreadores, de neurotransmissores armazenados em vesículas, mas esta é quantitativamente

menos significativa do que a exocitose.

[7] O conteúdo das vesículas nem sempre é integralmente liberado. As vesículas podem se fundir transitoriamente com a membrana celular, liberando apenas parte de seu conteúdo antes de se desconectarem (chamada *exocitose kiss-and-run*).

[8] Alguns queijos podem ter altos níveis de tiramina, uma monoamina derivada da tirosina, que pode agir como as anfetaminas e liberar norepinefrina (particularmente naqueles em tratamento com inibidores da monoamina oxidase [MAO], ver Capítulo 48), produzindo um dramático episódio simpático conhecido como "efeito do queijo".

Como Agem os Fármacos | Biofármacos e Terapia Gênica

5

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, discutimos as propriedades de um grupo de agentes terapêuticos conhecidos coletivamente como *biofármacos.* Estes são adições relativamente recentes ao nosso arsenal terápico, mas eles já tiveram grande impacto no tratamento de doenças como artrite reumatoide e câncer. O número de biofármacos aprovados para uso clínico está aumentando, e o setor irá assumir mais significado no futuro. Neste capítulo, introduzimos primeiro biofármacos baseados em proteínas e em oligonucleotídios, evidenciamos as maiores diferenças com relação aos fármacos de moléculas pequenas "convencionais" e explicamos como são produzidos, como funcionam e como são metabolizados. A seguir, apresentamos os conceitos centrais de *terapia gênica*, discutimos as vantagens e os problemas associados a esta modalidade terapêutica e evidenciamos alguns sucessos limitados.

INTRODU3ГO

Este capítulo lida com as características gerais farmacológicas dos medicamentos baseados em proteínas e ácidos nucleicos produzidos usando técnicas de engenharia genética (*i. e.*, biotecnologia, distinta da química sintética). Esses agentes são atualmente responsáveis por 20 a 25% de novos registros, e são cada vez mais importantes no que se refere a terapias. Os agentes individuais são discutidos em capítulos posteriores.

De forma irritante para autores e leitores de livros didáticos, não existe consenso sobre o que realmente constitui um "biofármaco" em oposição a um fármaco convencional. Uma característica diferenciadora aparentemente óbvia é se ele é predominantemente de natureza "química" (como quase todos os fármacos de pequenas moléculas neste livro) ou de origem "biológica" (como a insulina ou o hormônio de crescimento). Infelizmente, esta distinção simplista desmorona rapidamente quando consideramos que alguns fármacos de "pequenas moléculas" (como a **morfina** ou a **penicilina**) são produtos oriundos de plantas ou fungos enquanto outras "moléculas

biológicas", como pequenos peptídios ou oligonucleotídios *antisense*, são produzidas por técnicas sintéticas de química orgânica.

Outro problema é a posição adotada pelas principais agências reguladoras de fármacos. A FDA e seus pares europeus usam definições um pouco diferentes quando classificam os "biofármacos", e isso tem profundos efeitos nas companhias que os produzem, afetando suas obrigações de regulação, seus modelos de negócio, registro de patentes, fundos de investimento e até mesmo relações públicas. Como um comentarista (Rader, 2008) referiu, "o resultado é uma situação tipo Babel, com caos e anarquia terminológicos confundindo a comunicação, análises comparativas de indústria, compreensão e regulação".

Para simplificar a situação, adotaremos uma definição amplamente pragmática neste capítulo; não há dúvida de que os biofármacos[1] são diferentes em vários aspectos dos fármacos de moléculas pequenas convencionais (incluindo sua farmacologia), e estes serão usados como critério para distingui-los. Iniciaremos com uma discussão sobre os biofármacos de proteínas e oligonucleotídios.

Biofármacos e terapia gênica | Definição e potenciais usos 

- *Biofármacos* incluem proteínas e anticorpos (e oligonucleotídios) usados como fármacos:
  - Biofármacos de *primeira geração* são essencialmente cópias de proteínas ou anticorpos endógenos, produzidos por tecnologia de DNA recombinante
  - Biofármacos de *segunda geração* foram "desenhados" para melhorar o desempenho da proteína, anticorpo ou agente *antisense*
- Aplicações:
  - Anticorpos monoclonais terapêuticos
  - Hormônios recombinantes
  - Controle da expressão gênica (oligonucleotídios)
- A *terapia gênica* é a adição de material genético às células para prevenir, aliviar ou curar uma doença
- Potenciais aplicações:
  - Cura radical de doenças monogênicas (p. ex., fibrose cística, hemoglobinopatias)
  - Melhora de doenças com ou sem componente genético, incluindo muitas doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas

BIOFБRMACOS DE PROTEHNAS E OLIGONUCLEOTHDIOS

O uso de proteínas como agentes terápicos não é uma ideia nova; a insulina, extraída do tecido de pâncreas animal (ver Capítulo 32), e o hormônio do crescimento humano, extraído no passado de glândulas pituitárias de cadáver humano (ver Capítulo 34), estão entre as primeiras proteínas terapêuticas a serem usadas e, por muitos anos, estes extratos purificados constituíram a única opção de tratamento para doenças de déficit de proteínas hormonais. No entanto, havia problemas. Dificuldades técnicas na extração do hormônio dos tecidos levaram frequentemente a rendimentos que desapontaram. A administração de hormônios animais (p. ex., insulina de porco) a humanos podia causar uma resposta imune, e existia outro perigo insidioso – a transmissão de agentes infecciosos entre espécies ou entre pessoas. Isso foi sublinhado nos anos 1970, quando casos de *doença de Creutzfeldt-Jakob* (ver Capítulo 41) foram observados em pacientes tratados com hormônio de crescimento humano obtido de cadáveres. Este grave problema foi posteriormente atribuído à contaminação de glândulas pituitárias de doadores com *príons* infecciosos (ver Capítulo 41). O advento das técnicas de "engenharia genética" ofereceu, muitas vezes, uma nova forma de lidar com esses problemas perenes.

PROTEHNAS E POLIPEPTHDIOS

Os biofármacos atualmente em uso são classificados, em geral, como agentes de primeira ou segunda geração. Os biofármacos de *primeira geração* são em geral cópias diretas de hormônios humanos ou outras proteínas, preparadas pela *transfecção* do gene humano para um *sistema de expressão* adequado (uma linha celular que produza a proteína em quantidade apreciável), coleta e purificação da *proteína recombinante* para usar como fármaco. O primeiro agente a ser produzido desta forma foi a insulina humana recombinante, em 1982.

Os biofármacos de *segunda geração* são aqueles que foram *desenhados*; ou seja, ou o gene foi deliberadamente alterado após a transfecção, de modo que a estrutura da proteína recombinante fica alterada, ou alguma alteração é feita ao produto final purificado. Essas alterações são geralmente feitas para melhorar algum aspecto do perfil de atividade da proteína. As insulinas humanas recombinantes desenhadas para atuar mais depressa ou durar mais tempo estiveram entre as primeiras na sua classe a serem comercializadas; a Tabela 5.1 contém outros exemplos.

■ Mйtodos de produзro

▼ Existem diversos problemas associados com a produção de qualquer tipo de proteína recombinante, e um dos mais prementes é a escolha do sistema de expressão. Muitas proteínas recombinantes são expressas em sistemas de bactérias (p. ex., *Escherichia coli*), que é útil porque as culturas crescem rapidamente e são normalmente fáceis de manipular. As desvantagens incluem o fato de o produto poder conter endotoxinas bacterianas, que têm de ser removidas antes da administração a pacientes, e também que as

células bacterianas diferem das células dos mamíferos nos padrões de *processamento pós-traducional* (p. ex., glicosilação) de proteínas, podendo afetar a ação biológica da proteína. Para contornar esses problemas, células de mamíferos (p. ex., células de ovário de camundongo chinês [CHO]) podem também ser usadas como sistemas de expressão, embora tais células necessitem de culturas mais cuidadosas, cresçam mais lentamente do que as bactérias e gerem menos produto, tudo isso contribuindo para o custo final do medicamento.

Um grande número de tecnologias emergentes irá transformar o processo de produção. O uso de plantas para produzir proteínas recombinantes atraiu interesse considerável (Melnik e Stoger, 2013). Várias espécies mostraram ser promissoras, incluindo a planta do tabaco. Genes humanos de interesse podem ser imediatamente transfectados para a planta usando o vírus mosaico do tabaco como vetor; a plantação cresce rapidamente (produz uma *biomassa* elevada) e oferece uma série de outras vantagens. As plantas comestíveis, como alface e bananas, poderiam ser usadas para produzir algumas proteínas oralmente ativas, como vacinas, que poderiam depois ser consumidas diretamente sem a necessidade de purificação prévia. Várias proteínas desse tipo já foram produzidas em plantas, e entraram em ensaios clínicos (Kwon *et al*., 2013).

Outra tecnologia que poderia aumentar drasticamente o rendimento das proteínas recombinantes humanas é o gado transgênico. Uma vaca leiteira consegue produzir cerca de 10.000 l de leite por ano, e as proteínas recombinantes introduzidas no genoma e sob o controle de promotores que regulam a produção de outras proteínas do leite gerariam produto em quantidade de até 1 g/l (Brink *et al*., 2000).

Tabela 5.1 Alguns exemplos de biofármacos.

Classe	Tipo	Biofármaco	Alteração	Alvo	Indicação	Razão para mudança
Primeira geração	Proteína	Insulina humana	Nenhuma	Receptor de insulina	Diabetes	N/A
	Proteína	Hormônio do crescimento humano	Nenhuma	Receptor de hormônio do	Nanismo pituitário, síndrome de Turner	N/A

				crescimento (agonista)		
Segunda geração	Proteína	Insulina	Sequência de AA	Receptor de insulina	Diabetes	Hormônio de ação mais rápida
	Proteína	Análogo da interferona	Sequência de AA	Replicação viral	Infecção viral	Atividade antiviral superior
	Proteína	Enzima glicocerebrosidase	Resíduo de carboidrato	Glicocerebrosídios	Doença de Gaucher	Promove a fagocitose
	Proteína	Análogo da eritropoetina	Resíduo de carboidrato	Receptor de eritropoetina	Anemia	Prolonga a meia-vida
	Proteína	Hormônio do crescimento humano	Sequência de AA, grupo prostético	Receptor de hormônio do crescimento (antagonista)	Acromegalia	Converte agonista em antagonista com duração de ação mais longa
	Proteína	Adalimumabe[a]	mAb humanizado	Fator de necrose tumoral	Doença reumatoide	Persiste na circulação
	Proteína	Omalizumabe	mAb humanizado	IgE	Asma mediada por IgE	Persiste na circulação
	Oligonucleotídio *antisense*	Mipomerseno	Nucleotídios modificados	Gene da apolipoproteína B	Hipercolesterolemia familiar	Estabilidade
	Oligonucleotídio *antisense*	Eteplirsena	Nucleotídios modificados	Gene da distrofina	Distrofia muscular de Duchenne	Estabilidade
	Oligonucleotídio *antisense*	Nusinersena	Nucleotídios modificados	Proteína do neurônio motor sobrevivente (SMN 1)	Atrofia muscular espinal	Estabilidade

[a]Os nomes dos anticorpos monoclonais terapêuticos terminam todos em "-mabe", tendo como prefixo uma indicação da natureza da sua espécie: -umabe (humano), -omabe (rato), -ximabe (quimera), -zumabe (humanizado).

AA, aminoácidos; *IgE*, imunoglobulina E; *mAb*, anticorpo monoclonal.

(Fonte: Walsh, 2004; Formulário Nacional Britânico; e outros.)

■ Protенnas construнdas por engenharia

Existem várias formas pelas quais as proteínas podem ser alteradas antes da expressão. A alteração da sequência de nucleotídios do gene codificador pode ser usada para mudar aminoácidos individuais ou, de fato, regiões inteiras da cadeia polipeptídica. Existem boas razões para se construírem proteínas por engenharia, o que, desta forma, constitui uma vantagem. Estas incluem:

- Modificação de propriedades farmacocinéticas
- Criação de proteínas novas por *fusão* ou outras
- Redução da imunogenicidade, por exemplo, mediante *humanização* da proteína.

É frequentemente útil modificar as propriedades farmacocinéticas das proteínas recombinantes. As alterações na estrutura da insulina humana, por exemplo, originaram uma forma do hormônio que não se autoassocia durante o armazenamento e, portanto, era de ação mais rápida e mais fácil de gerir. A meia-vida de proteínas no sangue pode ser muitas vezes aumentada por *PEGilação* (ver Capítulo 11), a adição de polietilenoglicol à molécula. Essa abordagem de *engenharia pós-traducional* foi aplicada a alguns hormônios humanos, como o hormônio do crescimento recombinante, interferonas e outras. Isso não é meramente uma conveniência para os pacientes; também reduz o custo global do tratamento, um fator importante na adoção deste tipo de terapia.

As *proteínas de fusão* compreendem duas ou mais proteínas produzidas por engenharia que são expressas como uma única cadeia polipeptídica, por vezes agregadas por um pequeno conector. Um exemplo é o **etanercepte**, um fármaco anti-inflamatório usado no tratamento da artrite reumatoide e outras condições (ver Capítulo 27). O etanercepte consiste no domínio de ligação ao ligante tirado do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), acoplado ao domínio Fc de um anticorpo imunoglobulina G. A zona do receptor sequestra o ligante TNF endógeno em forma de complexo inativado, enquanto a imunoglobulina aumenta a persistência do fármaco no sangue. A redução da imunogenicidade por meio da bioengenharia é discutida mais adiante.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Embora as preparações antissséricas possam ser usadas para conferir *imunidade passiva*, existe uma série de desvantagens inerentes que limitam a sua utilidade. Convencionalmente, os antissoros são produzidos por intermédio do sangue de humanos ou animais imunizados. O antissoro contendo níveis elevados de anticorpos específicos (p. ex., toxina do tétano ou veneno de cobra) é preparado por meio do plasma, e isso pode

ser usado depois terapeuticamente para neutralizar patógenos ou outras substâncias perigosas no sangue do paciente.

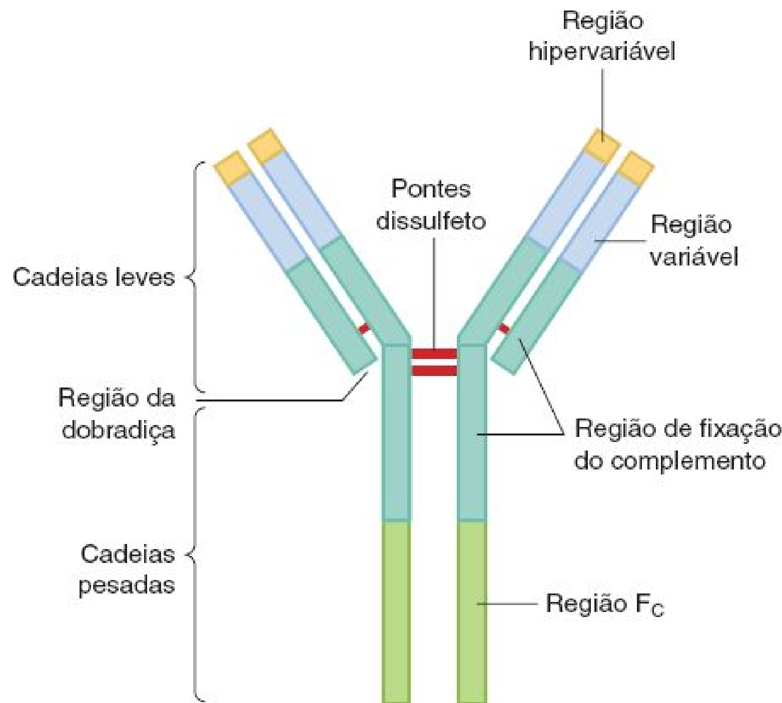


Figura 5.1 **Produção de anticorpos monoclonais "quiméricos" e "humanizados" construídos por engenharia.** A molécula de anticorpo com formato em Y consiste em dois domínios principais: o domínio Fc (constante) e o domínio Fab (de ligação ao antígeno). Na extremidade das regiões Fab (nos braços do "Y") estão as regiões hipervariáveis que efetivamente se ligam ao antígeno. Os anticorpos quiméricos são produzidos por meio da reposição da região murina Fc com o seu equivalente humano mediante alteração e correção do gene. Para anticorpos humanizados, apenas as regiões murinas hipervariáveis são retidas, sendo o resto da molécula de origem humana. (Segundo Walsh, 2004.)

Essas preparações são constituídas por *anticorpos policlonais* – isto é, uma mistura *polivalente* de anticorpos de todos os clones de plasmócitos que reagiram com aquele antígeno em particular. As verdadeiras composição e eficácia destes variam ao longo do tempo, e certamente existe um limite para quanto plasma pode ser coletado em uma mesma ocasião. No entanto, em 1975, Milstein e Köhler[2] descobriram um método de produzir, por meio de ratos imunizados, um *hibridoma* imortalizado, a fusão de um clone linfocítico particular com uma célula tumoral imortalizada. Isso originou um método de produção de *anticorpos monoclonais (mAb)* – uma única espécie de anticorpo monovalente – em grande abundância *in vitro*. A linha celular do hibridoma poderia ser retida e expandida indefinidamente ao mesmo tempo que se preservaria a integridade do seu produto.

Os mAb podem ser classificados em reagentes de primeira ou segunda geração de acordo com linhas semelhantes às outras proteínas terapêuticas discutidas anteriormente.

Os mAb de primeira geração eram simples monoclones (ou fragmentos) de murino, mas tinham várias desvantagens. Como proteínas de ratos, eles provocavam uma resposta imune em 50 a 75% de todos os receptores humanos, tinham meia-vida curta na circulação humana e não eram capazes de ativar o complemento humano.

A maior parte destes problemas pode ser agora ultrapassada por meio da utilização de mAb *quiméricos* ou *humanizados*. Estes dois termos referem-se ao grau em que foram desenhados por engenharia. A Figura 5.1 mostra como isso é feito; a molécula de anticorpo consiste em um domínio *constante* (Fc) e no domínio de ligação ao anticorpo (Fab), com regiões *hipervariáveis* que reconhecem o antígeno em questão e se ligam a este. Os genes para os mAb quiméricos são desenhados por engenharia para conter o cDNA do domínio Fab *murino* ligado às sequências do domínio Fc *humano*. Este aumenta grandemente (cerca de 5 vezes) a meia-vida plasmática, porque embora a maior parte das proteínas plasmáticas se renove de forma bastante rápida, as imunoglobulinas são uma exceção (é fácil verificar por que isso constitui uma vantagem seletiva ao hospedeiro). A incorporação de sequências Fc humanas também melhora a funcionalidade do anticorpo na medicina humana. Mais um desenvolvimento (e atualmente a abordagem preferida) é a reposição de toda a região Fc e Fab com o equivalente humano, com exceção das regiões hipervariáveis, originando uma molécula que, embora essencialmente humana em natureza, contém apenas os locais de ligação a anticorpos murinos mínimos. O monoclone anticâncer **Herceptin**® (**trastuzumabe**; ver Capítulo 57) é um exemplo desse tipo de anticorpo, e alguns outros (em conjunto com uma explicação do sistema de nomenclatura capaz de distorcer a língua) são apresentados na Tabela 5.1.

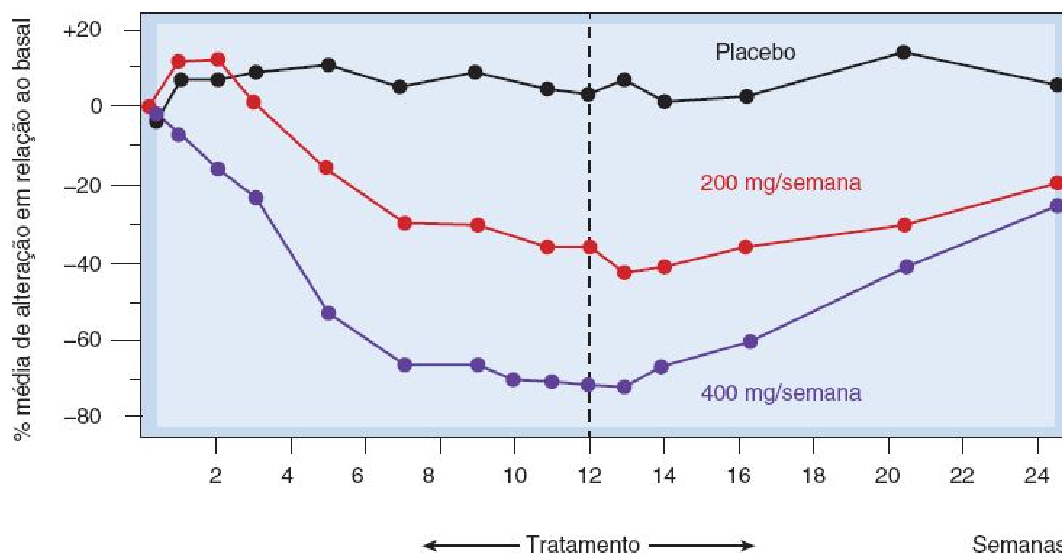


Figura 5.2 Utilização dos oligonucleotídios *antisense* para corrigir a hiperlipidemia leve a moderada. O oligonucleotídio *antisense* mipomerseno foi administrado a 50 pacientes durante 13 semanas. Os dados mostram uma diminuição da média de colesterol

de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) expressa em termos percentuais das leituras basais ao primeiro dia, com doses de 200 mg/semana (*vermelho*) e 400 mg/semana (*azul*) comparadas com o placebo (*preto*). A redução na expressão de apolipoproteína B causada pelo fármaco foi exatamente equivalente aos dados do colesterol LDL. Após a descontinuação do tratamento (indicada pela linha ponteada), os níveis no sangue mostraram sinais de retorno aos valores basais, mas ainda assim diminuíram em 20 a 30% no momento da conclusão do estudo nestas doses. (Redesenhada a partir de Geary *et al*., 2015.)

OLIGONUCLEOTHDIOS

Voltamo-nos, depois, para outro tipo de biofármaco, desta vez baseado em estruturas de oligonucleotídios. Estes oferecem uma forma alternativa de modificação de material genético que é bem menos problemática do que entregar genes inteiros (ver adiante). Entre as abordagens mais úteis está o uso de *oligonucleotídios antisense*. Estes são oligonucleotídios curtos complementares a parte do gene ou produto de gene que se pretende modificar ou suprimir. O oligômero tem de ter pelo menos 15 bases para conferir especificidade e uma ligação coesa à sua sequência-alvo (a maior parte tem entre 15 e 25). Tais sequências de material genético podem ser desenhadas para suprimir a expressão de um gene deletério por meio da formação de um tríplex (uma hélice de três cadeias) com um componente regulador de DNA cromossômico, ou mediante complexação de uma região de mRNA como um dúplex. Ao contrário das construções de genes inteiros, os oligonucleotídios podem atravessar as membranas plasmáticas e nucleares por endocitose, bem como por difusão direta, apesar de seu tamanho molecular e carga. Para evitar destruição por nucleotidases que são ubíquas em fluidos biológicos, foram desenvolvidos o *metilfosforato*, *fosfotiorato* ou outros análogos enzima-resistentes.

Após a administração parenteral, esses oligômeros distribuem-se amplamente pelo corpo (embora não pelo SNC) e trabalham, em parte, interferindo na transcrição do mRNA e em parte por meio do estímulo da sua degradação pela ribonuclease H. **Mipomerseno**, a primeira terapia *antisense* a ser licenciada (2013), é um análogo de fosfotiorato que suprime a expressão da apolipoproteína B e atua por meio deste mecanismo. Pode ser usada para tratar uma forma rara de hipercolesterolemia (Figura 5.2). Outro fármaco oligonucleotídio recentemente (2016) aprovado pela FDA, **eteplirsena**, tem como alvo uma região específica do gene *distrofina*, que está mutado na distrofia muscular de Duchenne, alterando a forma de leitura e causando a remoção do éxon defeituoso, com o resultado de que o produto final traduzido é uma versão parcialmente funcional da proteína.

Depois de um início lento, com apenas dois agentes chegando ao mercado antes de 2017, no momento em que este livro é escrito, vários fármacos candidatos estão sendo testados para uso no tratamento de doenças virais, incluindo infecção pelo HIV, citomegalovírus e vírus hemorrágico, bem como câncer, atrofia muscular espinal e outras doenças.

Uma abordagem relacionada (Castanatto e Rossi, 2009), que constitui um silenciamento mais eficiente de genes do que os oligonucleotídios *antisense*, é o uso de *RNA curto de interferência* (siRNA),[3] em que segmentos curtos de RNA de cadeia dupla recrutam um complexo enzimático, conhecido como RISC (***R****NA-****i****nduced* ***s****ilencing* ***c****omplex*), que degrada seletivamente o mRNA correspondente produzido pela célula, bloqueando, assim, a expressão. Essas sequências de RNA silenciador podem também ser produzidas de forma eficiente em uma célula infectada com um vírus construído para expressar a sequência correta. Ensaios clínicos de terapia com siRNA estão em curso.

Tabela 5.2 **Diferenças entre biofármacos e fármacos de moléculas pequenas convencionais.**

Propriedade	Fármaco convencional	Biofármaco
Dimensões	Geralmente < 500 kDa (10^2)	Geralmente > 5.000 kDa (10^3), por exemplo, oligonucleotídios, 10^3; pequenas proteínas 10^3 a 10^4; mAb 10^5; genes > 10^6
Síntese	Fácil de sintetizar séries idênticas	A maior parte dos biofármacos é única (exceto pequenos peptídios e pequenos oligonucleotídios que podem ser sintetizados quimicamente)
Relação entre dose e efeito	Em geral uma relação entre dose e efeito previsível	Mecanismos de ação complexos, normalmente de ligação de elevada afinidade, taxas de ligação e dissociação baixas, curvas D/R com formas pouco usuais
Farmacocinética	Com frequência administração oral, absorção e biodisponilidade variáveis, metabolismo de fase 1 e fase 2, excreção do fármaco na urina ou fezes	Normalmente administração parenteral, elevada biodisponibilidade, meia-vida longa, biodistribuição e mecanismos de remoção atípicos
Toxicologia e efeitos adversos	Variável, interações farmacológicas possíveis	Imunogenicidade, poucas interações farmacológicas, geralmente menos efeitos adversos

FARMACOLOGIA DOS FБRMACOS DE PROTEHNAS E OLIGONUCLEOTHDIOS

Existem diferenças importantes entre as propriedades farmacológicas dos biofármacos de proteínas e oligonucleotídios e aqueles fármacos convencionais com pequenas moléculas (Tabela 5.2), atribuíveis em parte à sua diferença de massa molecular. A maior parte dos fármacos convencionais tem massas moleculares menores que 1.000 e são em geral menos de 500 – de fato, acredita-se que este fator seja importante para alcançar uma distribuição ótima no corpo e para a atividade biológica do fármaco. Por outro lado,

mesmo o menor biofármaco proteico, a insulina, tem massa molecular de quase 6.000. Os anticorpos normalmente têm 150.000 e os oligonucleotídios cerca de 2.000 a 3.000. Seu tamanho claramente afeta a absorção e a biodisponibilidade dos biofármacos.

Outro fator de distinção é consequência da sua produção. Os fármacos convencionais e oligonucleotídios curtos são produzidos por síntese química total (ocasionalmente parcial), com características idênticas onde quer que o composto seja fabricado. No entanto, isso não se verifica com vários biofármacos baseados em proteínas. O sistema de expressão gênica usado para produzir proteínas terapeuticamente ativas difere de uma empresa para outra – deliberadamente na maior parte dos casos, uma vez que, ao contrário dos genes em si, é possível patentear as construções de genes e sistemas de expressão proprietários, permitindo que as farmacêuticas protejam sua propriedade intelectual. Cada sistema de expressão produz um produto levemente diferente quanto a pureza, modificações pós-traducionais e "impressão digital"[4] da proteína. Isso tem consequências importantes para a regulação do fármaco, porque, ao contrário dos fármacos de pequenas moléculas sintéticos, cada biofármaco é único, e um ditado comum na indústria de biotecnologia é que "o produto é o processo". Em comparação com os fármacos biológicos pioneiros, os *biológicos de entrada subsequente* (SEB) ou *biológicos de seguimento* (FOB), podem ser *bioequivalentes* (*i. e.*, fármacos que são intermutáveis com e terapeuticamente equivalentes à preparação original); mais ainda, embora ainda terapeuticamente efetivos, eles têm propriedades clínicas diferentes.[5] No entanto, cada um necessita de aprovação reguladora independente.

Outra questão de fabricação refere-se ao número de passos necessários para preparar biofármacos. Com a síntese química, podemos avaliar a pureza exata do produto final, mas as preparações de biofármcos podem não ser homogêneas e poderiam conter misturas de glicoformas diferentes da proteína ou, possivelmente, proteínas bacterianas ou endotoxinas. Tal significa que existe a necessidade de maior controle de qualidade, o que claramente tem implicações profundas na facilidade de fabricação e no custo final (Revers e Furzcon, 2010).

Algumas ações de biofármacos assemelham-se às dos fármacos convencionais: por exemplo, a insulina ou o hormônio do crescimento têm ações idênticas à do seu hormônio nativo. Mas também existem diferenças. Alguns mAb imunoneutralizam substâncias indesejadas: por exemplo, o **infliximabe** neutraliza diretamente a citocina TNF, impedindo-a de produzir seu efeito terápico. No entanto, outro mAb, **rituximabe**, liga-se ao CD20 nos linfócitos e causa destruição das células para diminuir a resposta imune indesejada. O **ibritumomabe tiuxetana** também se liga ao CD20, mas libera ^{90}Y para matar as células.

Em virtude desses diferentes modos de ação, a relação entre dose e efeito, tão estimada pelos farmacologistas, é muito menos linear. Agoram (2009) evidencia alguns dos problemas. No caso dos mAb, a ligação de alta afinidade é usual (por vezes, uma mistura de ligação específica e não específica), taxas lentas de ligação e dissociação são comuns, e o mAb pode ser internalizado, modificando, assim, a sua célula-alvo. As

relações dose-resposta são, às vezes, em forma de "sino" ou de "U". A eritropoetina recombinante humana tem uma dose-resposta em sino e, no caso de muitos mAb, existe uma dose ótima única na qual ocorre imunoneutralização efetiva, em vez dos efeitos proporcionais a que estamos mais acostumados quando lidamos com fármacos de pequenas moléculas. No caso dos oligonucleotídios, também existem vários mecanismos de ação diferentes, como visto anteriormente.

Tabela 5.3 **Comparação da farmacocinética entre dois fármacos de pequenas moléculas convencionais e alguns biofármacos.**

Tipo	Fármaco	Via[a]	Frequência de doses	$T_{máx}$	$T_{1/2}$	Biodisponibilidade	V
Fármaco convencional	20 mg sinvastatina	VO	1 por dia	0,7 h	1,5 h	< 5%	215 l/kg
	75 mg indometacina	VO	1 a 2 por dia	2 a 3 h	2 a 3 h	> 90%	1,0 l/kg
Biofármaco	25 mg etanercepte	IM	1 a 2 por semana	69 h	102 h	58%	6 a 11 l/kg
	40 mg adalimumabe	IM	1 a cada 2 semanas	131 h	10 a 20 dias	64%	4,7 a 6,0 l/kg
	75 mg omalizumabe	IM	1 por mês	7 a 8 dias	26 dias	62%	5,5 l/kg

[a]Via de administração: *IM*, intramuscular; *VO*, *via oral*. Todos os dados aproximados a partir de informação dos fabricantes.

$T_{máx}$, tempo até a concentração plasmática máxima; $t_{1/2}$, meia-vida; *V*, volume de distribuição.

As diferenças na natureza e dimensões da maior parte dos biofármacos, quando comparados com fármacos convencionais, também têm implicações nas suas propriedades farmacocinéticas. Uma vez que as proteínas em geral não sobrevivem à administração oral, a maior parte é administrada por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa, e, como tal, a biodisponibilidade é normalmente elevada em comparação com muitos fármacos de pequenas moléculas, frequentemente na faixa dos 80 a 100%. Contudo, exceto no caso da administração intravenosa, a absorção do local da injeção é, na maior parte das vezes, lenta, e o tempo necessário para atingir o $T_{máx}$ reflete isso. Uma vez na circulação, no entanto, a meia-vida é normalmente longa. Visto que os anticorpos se ligam ao seu alvo com elevada afinidade, o volume de distribuição é, em geral, pequeno, mas o tráfego atípico e transcelular pode redistribuir o fármaco para outros

tecidos (Zhao *et al*., 2012). Uma comparação da farmacocinética de fármacos de pequenas moléculas convencionais com vários biofármacos é mostrada na Tabela 5.3.

Os biofármacos não são removidos do corpo após transformação metabólica e excreção do tipo descrito no Capítulo 10, e, de fato, alguns anticorpos podem persistir na circulação durante semanas. Em vez disso, a entrada de grandes biofármacos no sistema linfático é o primeiro passo habitual, seguido de degradação lisossômica. No entanto, alguns "pequenos" (< 69 kDa) mAb podem ser eliminados diretamente pelo rim. A imunogenicidade é um assunto que assombrou o desenvolvimento inicial de proteínas como fármacos, e apesar de isso ter sido amplamente ultrapassado pela "humanização" dos anticorpos e proteínas, ainda é importante, pois altera as propriedades farmacocinéticas do fármaco (Richter *et al*., 1999) por meio do aumento da sua eliminação da circulação.

As interações farmacológicas são um problema menor com os biofármacos, tal como problemas de toxicidade gerais e efeitos adversos, uma vantagem que se reflete na sua aprovação relativamente rápida pelas agências reguladoras. Em parte, isto se deve à sua extraordinária especificidade. De fato, poucos fármacos se aproximam mais da ideia de uma "bala mágica"[6] do que os biofármacos, que, devido à especificidade do sistema imune, conseguem inativar alvos únicos com um grau de precisão extraordinário. Ironicamente, isso pode causar grandes problemas ao testar estes fármacos.

▼ Em 2006, por exemplo, correu muito mal um ensaio clínico no Reino Unido de um novo mAb (TGN 1412) desenhado para ativar células T (ver Capítulo 7) e, portanto, tratar a leucemia linfocítica de células B. Todos os seis participantes se tornaram gravemente doentes após uma "tempestade de citocinas" e sofreram lesões de longa duração. O incidente provocou publicidade generalizada da mídia[7] e, embora a investigação subsequente tenha culpado uma reação biológica "imprevisível", essa situação levou a que muitos refletissem profundamente sobre como esses ensaios deveriam ser conduzidos no futuro (Muller e Brennan, 2009). Reagentes altamente específicos, como monoclones para uso humano, constituem problemas particulares, uma vez que eles podem não reagir com as proteínas correspondentes de outras espécies, escapando assim à detecção nos testes pré-clínicos de segurança animal. Pode ser que mAb "substitutos" que sejam específicos da espécie tenham de ser desenvolvidos para teste em modelos animais da doença.

TERAPIA GENЍTICA

Surpreendentemente, o primeiro estudo a demonstrar a viabilidade da transferência de genes teórica deu-se em 1944, quando Avery *et al*. mostraram que um fator de virulência

podia ser transferido entre duas cepas de pneumococos e identificaram o fator como (o que nós atualmente chamamos) DNA, que ainda não tinha sido sequer reconhecido na época como material genético. No entanto, após a revolução da biologia molecular nos anos 1980, o significado dessa experiência tornou-se claro e a noção de que se poderia substituir genes defeituosos ou em falta passou a ser uma perspectiva emocionante – ainda que distante. Apesar das grandes esperanças e esforços intensivos de investigação nos anos seguintes, ainda não se compreendeu todo o potencial da terapia genética. Contudo, a ideia tem tanto apelo, que vastos recursos (tanto públicos quanto privados) foram direcionados para esse desenvolvimento. Existem várias razões que a tornam tão atrativa. Primeiro, é uma abordagem (enganosamente) simples para uma cura radical de doenças de gene único, como a *fibrose cística* e as *hemoglobinopatias*, que são coletivamente responsáveis por muita miséria no mundo. Segundo, muitas outras doenças mais comuns, incluindo doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas, têm um grande componente genético. O tratamento convencional para essas doenças é (tal como os leitores dos capítulos adiante irão apreciar) longe de ser ideal; assim, a promessa de uma abordagem totalmente nova é muito sedutora.

Tabela 5.4 **Características de alguns sistemas de entrega para terapia genética.**

Vetor	Vantagens	Desvantagens	Utilização do sistema[a]
Lipossomas	Livre de vírus, produção barata	Baixa eficiência, por vezes citotóxico	6%
Cassetes de DNA	Livre de vírus	Baixa eficiência, expressão temporária	18%
Herpes-vírus simples tipo I	Altamente infeccioso, expressão persistente	Sem integração com o DNA do hospedeiro, citotóxico, difícil de manejar	3%
Adenovírus	Altamente infeccioso nos epitélios	Imunogênico e transitório, requer administração repetida	23%
Vírus adenoassociado	Estável	Baixa capacidade	5%
Retrovírus	Eficiente, permanente	Baixa capacidade, instável, deve integrar-se no DNA do hospedeiro, necessita de células em divisão	22%

[a]Porcentagem aproximada de ensaios que utilizaram este tipo de sistema de entrega. (Segundo Wolf e Jenkins, 2002; e com informação de Wirth *et al.*, 2013.)

Os gurus são enfáticos em dizer que “a parte conceitual da revolução da terapia genética de fato ocorreu (…)” – portanto, onde estão as terapias? O diabo, claro, está nos

detalhes: neste caso, os detalhes sobre:

- *Farmacocinética*: entrega do gene ao interior de células-alvo adequadas (especialmente aquelas no SNC)
- *Farmacodinâmica*: a expressão controlada do gene em questão
- *Segurança*
- *Eficácia clínica* e *praticabilidade a longo prazo*.

Existe um consenso geral de que a *barreira de Weismann*[8] não deve ser violada e, por conseguinte, foi acordada uma moratória sobre a realização de alterações ao DNA das células germinativas (que poderiam influenciar gerações futuras), e a terapia genética concentrou-se apenas em células somáticas.

Aqui concentramo-nos primeiro nos principais problemas e abordagens usadas para transformar a terapia de genes em medicamentos úteis, e concluímos com uma seção final sobre o sucesso limitado alcançado até agora.

ENTREGA DE GENES

A transferência de grandes seções de ácidos nucleicos recombinantes para células-alvo é crítica para o sucesso da terapia genética. Nas palavras de um comentarista (Galun, citado em Bender, 2016), "a terapia genética compreende atualmente três pontos: entrega, entrega e entrega". Para ultrapassar este primeiro e mais fundamental obstáculo, técnicas emprestadas de vírus, que são mestres no tipo de sequestro molecular necessário para introduzir genes funcionais em células de mamíferos, são frequentemente usadas na investigação de terapia genética. As estruturas devem passar do espaço extracelular através do plasma e das membranas nucleares e ser incorporadas nos cromossomos. Uma vez que o DNA é negativamente carregado e os genes únicos têm pesos moleculares cerca de 10^4 vezes superiores aos dos fármacos convencionais, o problema é de uma ordem diferente do estágio equivalente do desenvolvimento de fármacos de rotina.

Existem várias considerações importantes na escolha de um sistema de entrega de genes; estas incluem:

- A *capacidade* do sistema (p. ex., quanto DNA consegue transportar)
- A *eficiência da transfecção* (a sua capacidade de entrar e ser utilizada pelas células)
- O *tempo de vida* do material transfectado (determinado pelo tempo de vida das células-alvo)
- A *questão da segurança*, especialmente importante no caso de sistemas de entrega virais.

Várias abordagens foram desenvolvidas (Tabela 5.4) na tentativa de produzir o sistema ótimo.

Existem duas principais estratégias de terapia gênica. Usando a técnica *in vivo*, o vetor que contém o gene terapêutico é injetado no paciente, tanto IV (caso em que alguma forma do órgão ou tecido-alvo é necessária) quanto diretamente no tecido-alvo (p. ex., a retina). Quando se usa a estratégia *ex vivo*, as células são removidas do paciente (p. ex., células estaminais da medula óssea ou sangue circulante, ou mioblastos de uma biopsia de músculo estriado) e tratadas com o vetor no laboratório. As células geneticamente alteradas são injetadas de volta no paciente de onde vieram, evitando, assim, qualquer rejeição imune (autóloga e não alogênica).

Um vetor ideal deve ser *seguro*, altamente *eficiente* (*i. e.*, inserir o gene terapêutico em uma proporção elevada de células-alvo sob controle do promotor adequado) e *seletivo*, no sentido de que deve levar à expressão da proteína terapêutica nas células-alvo, mas *não* à expressão de outras proteínas virais. De modo ideal, e desde que a célula na qual é inserido tenha ela própria uma vida longa, o vetor deverá causar expressão persistente, evitando a necessidade de tratamento repetido. A última consideração pode ser um problema em alguns tecidos. Na doença autossômica recessiva *fibrose cística*, por exemplo, o epitélio da via respiratória funciona mal porque lhe falta um transportador de Cl^{-} de membrana, conhecido como *regulador de transporte da fibrose cística* (CFTR; do inglês, *cystic fibrosis transport regulator*). As células epiteliais nas vias respiratórias estão continuamente morrendo e sendo repostas. Portanto, mesmo que o gene CFTR não mutado pudesse ser transfectado para o epitélio, existiria, ainda assim, uma necessidade periódica para mais tratamento, a menos que o gene pudesse ser inserido nas células progenitoras (estaminais). Problemas semelhantes são antecipados em outras células que se renovam continuamente, como o epitélio gastrintestinal e a pele.

Vetores virais

Muitas estratégias contemporâneas de entrega de genes têm como objetivo capitalizar a capacidade dos vírus em subverter a maquinaria transcricional das células que infectam e a sua capacidade (em alguns casos) de se fundir com o genoma do hospedeiro. Embora aparentemente simples, continuam existindo problemas práticos com esta abordagem de *vetor viral*. Tal como os vírus evoluíram nas formas de invadir células humanas, também as respostas imunes dos humanos e outras contramedidas de proteção evoluíram. Embora limitador em alguns aspectos, isso não é totalmente uma má notícia do ponto de vista da segurança. Dado que muitos dos vírus usados como vetores são patogênicos, eles são em geral modificados de modo que sejam “incapazes de replicação”, para evitar toxicidade.

■ Retrovнrus

▼ Se introduzidos nas células estaminais, os *vetores retrovirais* têm efeitos de longa duração, porque eles são incorporados no DNA do hospedeiro e

replicam-se ao mesmo tempo que este, e, portanto, o gene "terapêutico" é passado para cada uma das células-filhas durante a divisão celular. Contra esse fato, a *integrase retroviral* insere a estrutura nos cromossomos de forma aleatória, o que pode causar dano. Além disso, os retrovírus poderiam infectar células germinativas diferentes das células-alvo e produzir efeitos indesejados se administrados *in vivo*. Por este motivo, os retrovírus têm sido usados principalmente para terapia de genes *ex vivo*. O ciclo de vida dos retrovírus naturais pode ser explorado para criar vetores úteis para a terapia genética (Figura 5.3).

Muitos vírus estão equipados para infectar tipos celulares específicos, embora não necessariamente a célula-alvo de interesse. É possível alterar o invólucro retroviral para alterar a especificidade, de modo que o vetor seria administrado de forma sistêmica, mas afetaria apenas a população celular desejada. Um exemplo desta abordagem com um *lentivírus* (um tipo de retrovírus) é a substituição do invólucro proteico de um vetor não patogênico (p. ex., vírus da leucemia do rato) pelo invólucro proteico do vírus da estomatite vesicular humana, para atingir especificamente células epiteliais humanas.

A maioria dos vetores retrovirais é incapaz de penetrar no invólucro nuclear, e uma vez que este se dissolve durante a divisão celular, eles afetam apenas as células em divisão em vez das células que não se dividem (tais como os neurônios adultos).

■ Adenovнrus

▼ Os *vetores de adenovírus* são populares em virtude da elevada expressão transgênica que pode ser conseguida. Eles transferem genes para o núcleo da célula hospedeira, mas (ao contrário dos retrovírus) estes não são inseridos no genoma do hospedeiro e, portanto, não produzem efeitos que duram pela vida da célula transfectada. Essa propriedade também torna óbvio o risco de alterar a função de outros genes celulares e os riscos teóricos de carcinogenicidade e transfecção de células germinativas. Por conta dessas propriedades favoráveis, os vetores de adenovírus têm sido usados na terapia genética *in vivo*. As deleções fabricadas no genoma viral o tornam incapaz de replicar ou causar infecção generalizada no hospedeiro enquanto, ao mesmo tempo, criam espaço no genoma viral para que o transgene terapêutico seja inserido.

Um dos primeiros vetores adenovirais não tinha parte de uma região de controle de crescimento chamada E_1, ao incorporar o transgene desejado. Este vetor originava resultados excelentes, demonstrando a transferência de genes para linhas celulares e modelos animais da doença, mas provou desapontar como tratamento para a fibrose cística nos ensaios humanos. Baixas doses (administradas por aerossol em pacientes com esta doença) produziram apenas uma transferência de eficiência muito baixa, enquanto doses mais elevadas causaram inflamação, uma resposta imune do hospedeiro e expressão gênica de curta duração. Além disso, o tratamento não podia ser repetido devido ao aparecimento, na circulação, de anticorpos neutralizadores. Isso levou a tentativas de manipular os vetores adenovirais para mutar ou remover os genes que são mais fortemente imunogênicos.

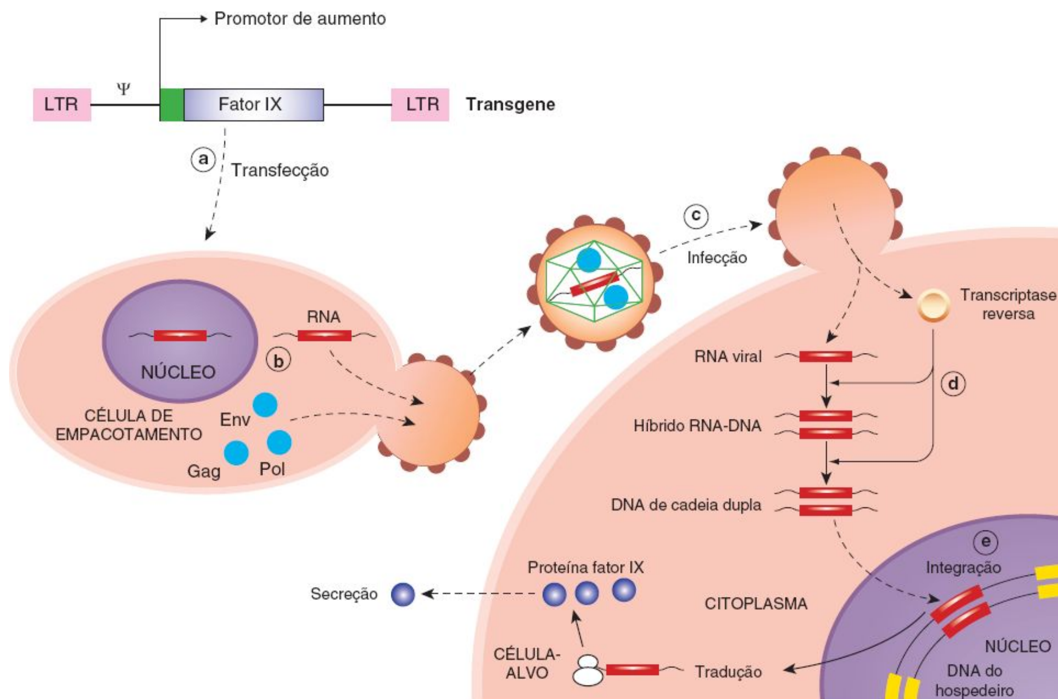


Figura 5.3 **Estratégia de marcação de vetores retrovirais.** O transgene (o exemplo mostra o gene do fator IX) em um vetor esqueleto é introduzido (**a**) em uma célula de empacotamento, em que é integrado a um cromossomo no núcleo, e (**b**) transcrito para criar o vetor mRNA, que é empacotado para o interior do vetor retroviral e liberado da célula de empacotamento. Depois, ele infecta a célula-alvo (**c**). A transcriptase reversa codificada pelo vírus (**d**) converte o vetor RNA em um híbrido RNA-DNA, e depois em um DNA de cadeia dupla, que é integrado (**e**) no genoma da célula-alvo. Pode, depois, ser transcrito e traduzido para criar (neste caso) a proteína fator IX. "Env", Gag' e "Pol" representam componentes do vetor retroviral. *LTR*, repetição terminal longa. (Redesenhada a partir de Verma e Somia, 1997.)

■ Outros vetores virais

▼ Outros potenciais vetores virais sob investigação incluem *vírus adenoassociado*, *herpes-vírus* e versões desativadas do *vírus da imunodeficiência humana* (HIV). O vírus adenoassociado associa-se com o DNA hospedeiro, mas não é ativado, a menos que a célula esteja infectada com um adenovírus. É menos imunogênico do que outros vetores, mas é difícil de ser produzido em massa e não pode ser usado para transportar transgenes grandes. O herpes-vírus não se associa com o DNA do hospedeiro, mas é muito duradouro no tecido nervoso (pelo que poderia ter uma aplicação específica no tratamento de doenças neurológicas). O HIV, ao contrário da maior parte dos outros retrovírus, pode infectar células que não estão em divisão, como os neurônios. É possível remover genes do HIV que controlam a replicação e substituir outros genes. Em alternativa, pode ser possível transferir para outros retrovírus não patogênicos os genes que permitem ao HIV penetrar no invólucro nuclear.

Vetores nro virais

Para reduzir os problemas associados com os vetores virais, uma variedade de outras substâncias tem sido usada para entregar genes e outros materiais. Estes são, com frequência, conhecidos em conjunto como *nanotransportadores*. A lista inclui os seguintes (mas ver também Xu *et al*., 2014):

■ Lipossomas

▼ Vetores não virais incluem uma variante de lipossomas (ver Capítulo 9). Plasmídios (diâmetro de até aproximadamente 2 μm) são grandes demais para caber em lipossomas normais (diâmetro 0,025 a 0,1 μm), mas partículas maiores podem ser criadas a partir de lipídios carregados positivamente (“lipoplexos”), que interagem com as membranas celulares negativamente carregadas e o DNA, melhorando a entrega para o interior do núcleo celular e a incorporação no cromossomo do hospedeiro. Essas partículas têm sido usadas para entregar genes para o HLA-B7, a interleucina-2 e o CFTR. Eles são muito menos eficientes do que os vírus e, atualmente, estão sendo realizadas tentativas de melhorar isso por meio da incorporação de várias proteínas virais sinalizadoras (p. ex., proteínas de fusão de membrana) no seu invólucro exterior. A injeção direta desses complexos nos tumores sólidos (p. ex., melanoma, cânceres da mama, rim e

cólon) pode, no entanto, alcançar concentrações locais elevadas no interior do tumor.

■ Microesferas

▼ Microesferas biodegradáveis feitas a partir de copolímeros de polianidrido de ácidos fumárico e sebácico (ver Capítulo 9) podem ser carregadas com DNA de plasmídio. Um plasmídio com atividade de β-galactosidase bacteriana, formulado deste modo e administrado por via oral em ratos, resultou em absorção sistêmica e expressão da enzima bacteriana no fígado do rato, suscitando a possibilidade de terapia genética oral.

■ DNA de plasmнdio

▼ De modo surpreendente, o próprio DNA de plasmídio (“DNA nu”) entra no núcleo de algumas células e é expresso, embora de forma muito menos eficiente do que quando é armazenado em um vetor. Esse DNA não acarreta nenhum risco de replicação viral e normalmente não é imunogênico, mas não pode ser segmentado de forma precisa. Existe interesse considerável na possibilidade de usar DNA nu para vacinas, o que apresenta várias vantagens teóricas, e numerosos ensaios vêm usando essa técnica (Liu, 2011).

CONTROLE DA EXPRESSГO DE GENES

Para compreender todo o potencial da terapia genética, não é suficiente apenas transferir o gene seletivamente para as células-alvo desejadas e manter uma expressão aceitável do seu produto – por mais difíceis que sejam estes objetivos. Também é essencial que a atividade do gene seja controlada. Historicamente, foi a percepção da magnitude desta tarefa que desviou a atenção das hemoglobinopatias (que foram os primeiros alvos projetados da terapia de genes). A correção destas doenças necessita de um equilíbrio apropriado de síntese de cadeias normais de α- e β-globinas para ser eficaz e, para isso, e muitas outras potenciais aplicações, é essencial a expressão de genes controlada de forma precisa.

▼ Ainda não se provou ser possível controlar os transgenes de forma precisa em receptores humanos, mas existem técnicas que podem eventualmente permitir alcançar este objetivo. Uma depende do uso de um sistema de expressão indutível. Isto é, uma técnica de laboratório relativamente padronizada na qual ao gene inserido também se inclui um

promotor indutível de **doxiciclina**, cuja expressão do gene pode ser ligada ou desligada pelo tratamento com doxiciclina ou a remoção desta.

O controle dos genes transfectados também é importante nos alvos gênicos. Por meio da modulação do gene com um promotor específico de tecido, deve ser possível restringir a expressão do gene ao tecido-alvo. Tal abordagem tem sido usada no desenho de estruturas de terapia genética para uso no câncer de ovário, cujas células expressam várias proteínas em grande quantidade, incluindo o inibidor da proteinase SLP1. Em combinação com o promotor SLP1, os plasmídios que transportam vários genes foram expressos seletivamente e com sucesso nas linhas celulares do câncer de ovário (Wolf e Jenkins, 2002).

QUESTXES DE SEGURAN3A E SOCIAIS

As experiências ou protocolos envolvendo a transferência de material genético tendem a provocar grande desconforto em alguns setores da sociedade – confira o debate do cultivo geneticamente modificado (GM) (ver Freier *et al*., 2014). Em parte, isso pode ser considerado até ignorância ou preconceito, mas, ainda assim, é um problema que pode dificultar a introdução de novos agentes. À parte as questões sociais, a técnica levanta uma série de questões específicas que geralmente se relacionam com o uso de vetores virais. Estes são em geral selecionados porque são não patogênicos, ou modificados para se tornarem inócuos, mas existe a preocupação de que tais agentes ainda adquiram virulência durante o uso. Os retrovírus, que se inserem de forma aleatória no DNA do hospedeiro, poderiam lesar o genoma e interferir nos mecanismos protetores que normalmente regulam o ciclo celular (ver Capítulo 6), e se por acaso alterassem funções celulares essenciais, isso poderia aumentar o risco de malignidade.[9]

Entrega e expressão de genes 

- A entrega de genes é a principal dificuldade na terapia gênica prática
- Os genes recombinantes são transferidos usando um *vetor,* muitas vezes um vírus adequado modificado
- Existem duas grandes estratégias para entregar genes nos pacientes:
  – Injeção *in vivo* do vetor diretamente no paciente (p. ex., em um tumor maligno)
  – Tratamento *ex vivo* de células do paciente (p. ex., células estaminais da medula óssea ou sangue circulante), que são depois devolvidas ao paciente
- Um vetor ideal deve ser seguro, eficiente, seletivo e produzir expressão de longa duração do gene terapêutico
- Vetores virais incluem retrovírus, adenovírus, vírus adenoassociados, herpes-vírus e HIV desativado:
  – Os *retrovírus* infectam vários tipos diferentes de células em divisão e incorporam-se aleatoriamente ao DNA do hospedeiro
  – Os *adenovírus* são geneticamente modificados para prevenir a replicação e acomodar o transgene terapêutico. Eles transferem genes para o núcleo, mas não para o genoma da célula hospedeira. Problemas incluem uma resposta imune forte do hospedeiro, inflamação e expressão de curta duração. O tratamento pode ser comprometido por anticorpos neutralizadores
  – Os *vírus adenoassociados* associam-se com o DNA do hospedeiro e são não imunogênicos, mas são difíceis de produzir em massa e têm capacidade pequena
  – Os herpes-vírus não se associam ao DNA do hospedeiro, mas persistem no tecido nervoso e podem ser úteis no tratamento da doença neurológica
  – Versões desativadas do HIV diferem da maior parte dos outros retrovírus, pois infectam células que não estão em divisão, incluindo neurônios
- Vetores não virais incluem:
  – Uma variante de lipossomas, criados usando lipídios carregados positivamente e chamados “lipoplexos”
  – Microesferas biodegradáveis, que podem oferecer terapia gênica oralmente ativa
  – DNA de plasmídios (“DNA nu”), que pode ser usado como vacina
- Um *sistema de expressão indutível por tetraciclinas*, ou técnica semelhante, pode controlar a atividade do gene terapêutico.

Outro problema é que as proteínas virais imunogênicas podem provocar uma resposta inflamatória, e esta pode ser prejudicial em algumas situações (p. ex., nas vias respiratórias de pacientes com fibrose cística). A experiência clínica inicial foi reconfortante, mas a morte de Jesse Gelsinger, um voluntário de 18 anos de idade em um ensaio de terapia gênica para a doença não fatal *déficit de ornitina descarboxilase* (que pode, apesar de tudo, ser controlada, embora de forma entediante por meio de dieta e fármacos), levou à apreciação de que as preocupações com a segurança relacionadas com respostas imune-mediadas a vetores são muito reais (Marshall, 1999).

APLICA3XES TERAPKUTICAS

Apesar de uma infinidade de problemas técnicos e preocupações de segurança, tem havido alguns sucessos encorajadores, e o interesse – e a confiança – na área ainda é muito forte, com cerca de 3.000 novas publicações surgindo a cada ano.

De acordo com uma revisão recente (Tani, 2016), 2.210 ensaios de terapia genética haviam sido aprovados por agências reguladoras em todo o mundo até 2015, com seis terapias genéticas já aprovadas por um número limitado de países. O primeiro foi a **gendicina**, um tratamento para repor a proteína p53 defeituosa, que causa câncer da cabeça e do pescoço, autorizada na China em 2003. A Agência Europeia de Medicamentos garantiu a sua primeira licença para um produto de terapia genética, **Glybera**®, em 2012.[10] Trata-se de uma estrutura de vírus adenoassociado que entrega uma cópia correta da lipoproteína lipase a pacientes que não têm essa enzima (uma doença muito rara que causa pancreatite grave) e, em 2016, **Strimvelis**® também foi aprovado na Europa. Esta é uma terapia genética com abordagem *ex vivo* para repor a adenosina desaminase que está em falta em crianças com um tipo raro de SCID (cerca de 15 pacientes por ano na Europa). No momento da produção deste livro, nenhuma terapia baseada em terapia genética havia sido aprovada nos EUA, embora o interesse continue sendo grande.

Recentemente, um sistema de edição de genes originalmente descoberto em bactérias mostrou-se promissor na transformação da terapia genética (ganhando quase 7.000 publicações nos últimos anos). Este sistema tem o nome bastante complexo de ***C**lustered **R**egulatory **I**nterspersed **S**hort **P**alindromic **R**epeats (CRISPR)* e pode alterar nucleases (notavelmente *Cas9*) para que editem de forma precisa genes de interesse. Os vírus podem entregar os componentes CRISPR-Cas9, atuando assim como veículos de entrega para a maquinaria bioquímica necessária para reparar genes defeituosos em humanos (ver, p. ex., Gori *et al*., 2015; Gee *et al*., 2017). Até o momento, nenhuma terapia genética bem-sucedida que utiliza CRISPR-Cas9 foi aprovada para uso terapêutico, mas vários ensaios humanos estão em curso[11] e muito perto de conseguir transpor esta terapia para a clínica.

▼ Doenças-alvo que despertam interesse em empresas que se especializam nas aplicações da terapia de genes incluem:

Defeitos de gene único

▼ Doenças frequentemente raras, de gene único (*monogênicas*), foram o ponto de partida evidente para os ensaios de terapias genéticas, e as hemoglobinopatias foram os primeiros alvos projetados, mas as tentativas iniciais (nos anos 1980) foram deixadas "em espera" devido ao problema (mencionado previamente) de controlar precisamente a expressão dos genes que codificam as diferentes cadeias de polipeptídios da molécula de hemoglobina. Ensaios recentes provaram ser encorajadores no tratamento da talassemia (a doença monogênica mais comum) e da doença das células falciformes (Rai e Malik, 2016), embora nenhum produto tenha ainda sido aprovado.

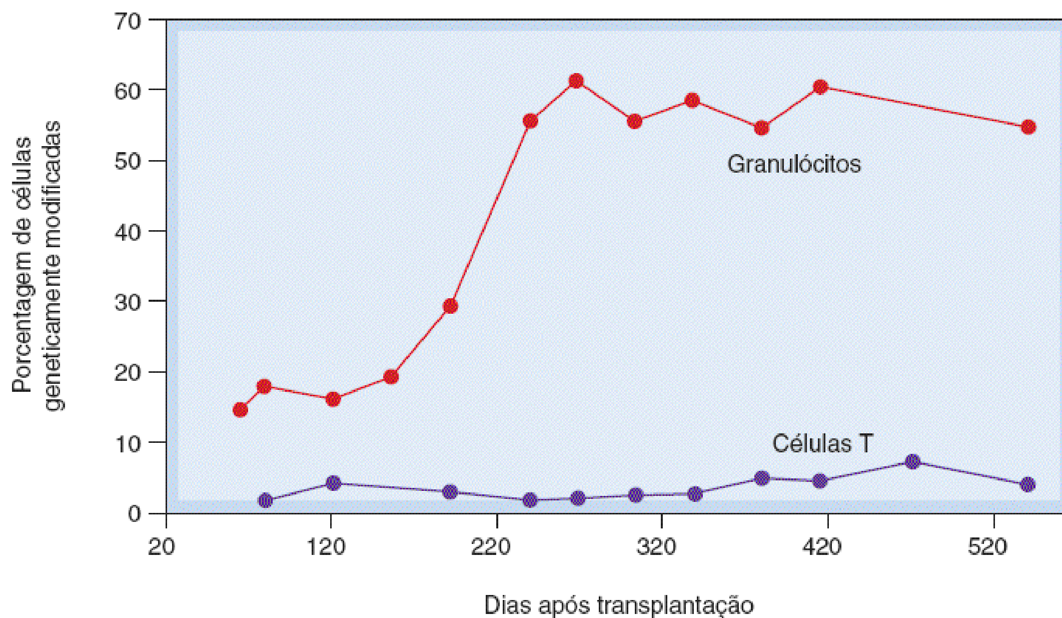


Figura 5.4 **Correção de um defeito hereditário usando terapia genética.** Neste ensaio clínico, dois pacientes com doença granulomatosa crônica ligada ao X foram transfundidos com células de sangue periférico tratadas com GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), que haviam sido modificadas geneticamente com um vetor retroviral com o gene *gp91phox* intacto ("protocolo *in vitro*" – ver texto). O gráfico mostra que o número de leucócitos de sangue periférico geneticamente modificados permaneceu elevado por bem mais de 1 ano, e isso foi acompanhado de bons níveis de produção de superóxido nestas células – uma "cura" clínica. (Dados redesenhados a partir de Ott *et al*., 2006.)

Questões de segurança na terapia genética 

- Existem preocupações de segurança que são específicas para qualquer terapia particular (p. ex., policitemia por superexpressão de *eritropoetina*) e também preocupações gerais adicionais em relação, por exemplo, à natureza dos vetores utilizados
- Vetores virais:
  – Podem adquirir virulência durante o uso
  – Contêm proteínas virais, que podem ser imunogênicas
  – Podem causar uma resposta inflamatória
  – Poderiam lesar o genoma do hospedeiro e interferir no ciclo celular, provocando doença maligna
- A experiência clínica limitada, até o momento, ainda não forneceu evidência de problemas insuperáveis.

Outro alvo inicial foi a fibrose cística, mas o progresso foi ineficaz (ver Kim *et al*., 2016 para detalhes) em grande parte devido às barreiras biológicas que têm de ser penetradas. No entanto, houve outros sucessos. Por exemplo, a *doença granulomatosa crônica ligada ao X* foi tratada com sucesso por meio de uma técnica retroviral para entregar uma versão funcional da proteína NADPH oxidase mutada (Ott *et al*., 2006 e Figura 5.4), e uma forma de cegueira hereditária, *amaurose congênita de Leber*, associada a uma mutação em um gene que produz o pigmento da retina, foi retificada usando um vetor viral adenoassociado que transportava um cDNA que codificava o gene intacto (Maguire *et al*., 2009). Várias outras condições oculares também parecem ser candidatas promissoras para abordagens de terapia genética (Borras, 2017; Boye *et al*., 2013). Williams e Thrasher (2014) revisaram os problemas gerais associados com a terapia genética no tratamento de doenças monogênicas de imunodeficiência.

Câncer

▼ A terapia genética para o câncer e doenças relacionadas compreende atualmente quase 70% dos ensaios das terapias genéticas. Várias abordagens terapêuticas (Barar e Omidi, 2012) estão sob investigação, incluindo:

- Restauração de proteínas "protetoras", como o gene de supressor tumoral (ver Capítulo 6)
- Inativação da expressão de oncogenes (p. ex., por meio do uso de um vetor retroviral transportador de um RNA transcrito *antisense* para o oncogene K-Ras)
- Entrega de um gene às células malignas que as torne sensíveis a fármacos citotóxicos (p. ex., timidilato quinase, que ativa o **ganciclovir**) – a chamada abordagem "gene suicida"
- Entrega de proteínas a células hospedeiras saudáveis que, por exemplo, as torne resistentes à quimioterapia (p. ex., adição do canal de resistência a múltiplos fármacos às células da medula óssea *ex vivo*)
- Identificação de células de câncer com proteínas de expressão de genes que tornem as células malignas mais visíveis ao sistema imune (p. ex., para antígenos como o HLA-B7 ou citocinas como o fator estimulador de colônias de granulócito-macrófago e interleucina-2)
- O recente progresso na investigação de algumas destas áreas foi revisado por Gilham *et al*. (2015).

Terapia de genes e doença infecciosa

▼ Em conjunto com as vacinas de DNA mencionadas previamente, existe interesse considerável no potencial de terapia de genes para HIV e outras infecções virais. O objetivo é tornar as células estaminais (que se diferenciam em células imunes) resistentes ao HIV antes de estas amadurecerem. Para uma descrição sobre as estratégias sob investigação, ver Chung *et al*. (2013).

Terapia genética e doença cardiovascular

▼ Os ensaios de terapia genética para o tratamento de doenças cardiovasculares foram revisados por Bradshaw e Baker (2013). A transferência de genes vasculares é atrativa, visto que os cardiologistas e cirurgiões vasculares realizam estudos invasivos de rotina que oferecem a oportunidade de administrar vetores de terapia genética *ex vivo* (p. ex., em um vaso sanguíneo que foi removido para usar como autoenxerto) ou localmente, *in vivo* (p. ex., por injeção através de cateter diretamente em uma artéria coronária ou femoral doente). A natureza de muitas doenças vasculares, como a reestenose após angioplastia (alargamento de uma artéria estreitada usando um balão que pode ser insuflado através de um

cateter), é tal que a expressão gênica transitória poderia ser suficiente terapeuticamente. A extensão da patência do enxerto de veia por abordagens de terapia genética foi revisada por Chandiwal *et al*. (2005). Esta parece ser uma área promissora (Hammond e McKirnan, 2001; Ghosh *et al*., 2008), embora Hammer e Steiner (2013) tenham concluído que a maior parte dos ensaios é decepcionante.

CONSIDERA3XES FINAIS

Embora os biofármacos proteicos e de oligonucleotídios partilhem algumas das características de outros fármacos descritos neste livro, o mesmo não pode ser dito sobre a terapia genética. Um gene é um fármaco? Um vírus é um fármaco? Seria possível argumentar que isso satisfaz a definição ampla que apresentamos na página 1 deste livro, de que "quando administrado a um organismo vivo, produz um efeito biológico", mas não parece sensato discutir a farmacologia da terapia genética como tal, e a maior parte das pessoas consideraria que isso está além do objetivo deste assunto. Um gene não tem propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas inerentes; a maior parte da toxicidade e dos efeitos adversos mencionados aqui deve-se ao vetor ou transportador e não ao gene em si. E como se avaliaria a dose de um "fármaco" que se autorreplica? Assim, não pedimos desculpa por incluir a terapia genética nesta seção. Existem poucas dúvidas de que irá se tornar uma grande modalidade terapêutica no futuro e que os médicos e farmacologistas serão chamados para avaliar e comentar os efeitos biológicos produzidos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Revisões gerais sobre os biofármacos, terapia genética e utilidades

Agoram, B.M., 2009. Use of pharmacokinetic/ pharmacodynamic modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics. Br. J. Clin. Pharmacol. 67, 153–160. (*Interessante revisão dos problemas PK sobre biofármacos*)

Bender, E., 2016. Gene therapy: Industrial strength. Nature 537, S57–S59. (*Breve comentário sobre progressos recentes*)

Brink, M.F., Bishop, M.D., Pieper, F.R., 2000. Developing efficient strategies for the generation of transgenic cattle which produce biopharmaceuticals in milk. Theriogenology 53, 139–148. (*Um pouco especializado, uma vez que se concentra principalmente nos casais de gado transgênico, mas ainda assim interessante*)

Castanatto, D., Rossi, J.J., 2009. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. Nature 457, 426–433. (*Revisão útil do mecanismo, estado atual e potenciais aplicações do RNAi como meio de controlar a expressão de genes*)

Guttmacher, A.E., Collins, F.S., 2002. Genomic medicine: a primer. N. Engl. J. Med. 347, 1512–1520. (*O primeiro de uma série sobre medicina genômica*)

Kwon, K.C., Verma, D., Singh, N.D., Herzog, R., Daniell, H., 2013. Oral delivery of human biopharmaceuticals, autoantigens and vaccine antigens bioencapsulated in plant cells. Adv. Drug

Deliv. Rev. 65, 782–799. (*O título é autoexplicativo*)

Liu, M.A., 2011. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. Immunol. Rev. 239, 62–84.

Melnik, S., Stoger, E., 2013. Green factories for biopharmaceuticals. Curr. Med. Chem. 20, 1038–1046. (*Outro artigo sobre o uso de plantas para a produção de produtos biológicos*)

Rader, R.A., 2008. (Re)defining biopharmaceutical. Nat. Biotechnol. 26, 743–751. (*Breve comentário sobre o vexante problema da definição do que são biofármacos*)

Regolado, A., 2016. The world's most expensive medicine is a bust. MIT Technology Review. May issue.

Revers, L., Furczon, E., 2010. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: Subsequent entry biologics: biosame or biodifferent? Can. Pharm. J. 143, 184–191. (*Revisão útil sobre as questões de regulação que rodeiam a introdução de futuros biofármacos*)

Tani, K., 2016. Current status of ex vivo gene therapy for hematological disorders: a review of clinical trials in Japan around the world. Int. J. Hematol. 104, 42–72.

Verma, I.M., Somia, N., 1997. Gene therapy – promises, problems and prospects. Nature 389, 239–242. (*Os autores do Salk Institute descrevem o princípio da inserção de material genético corretor nas células para aliviar a doença, os obstáculos práticos a isso e a esperança de que melhores sistemas de entrega os ultrapassem*)

Walsh, G., 2004. Second-generation biopharmaceuticals. Eur. J. Pharm. Biopharm. 58, 185–196. (*Excelentes considerações gerais sobre proteínas e anticorpos terapêuticos; algumas boas tabelas e figuras*)

Wirth, T., Parker, N., Yla-Herttuala, S., 2013. History of gene therapy. Gene 525, 162–169. (*Excelente revisão da área desde o seu início. Altamente recomendada*)

Xu, H., Li, Z., Si, J., 2014. Nanocarriers in gene therapy: a review. J. Biomed. Nanotechnol. 10, 3483–3507.

Zhao, L., Ren, T.H., Wang, D.D., 2012. Clinical pharmacology considerations in biologics development. Acta Pharmacol. Sin. 33, 1339–1347. (*Artigo de revisão que marca as diferenças entre fármacos convencionais e biofármacos. Boa opção para começar a ler*)

Problemas

Check, E., 2002. A tragic setback. Nature 420, 116–118. (*Novidades descrevendo esforços para explicar o mecanismo subjacente a uma doença semelhante à leucemia em uma criança previamente curada de SCID por terapia genética*)

Freire, J.E., Medeiros, S.C., Lopes Neto, A.V., et al., 2014. Bioethical conflicts of gene therapy: a brief critical review. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992) 60, 520–524. (*O título é autoexplicativo. Fácil de ler*)

Kim, N., Duncan, G.A., Hanes, J., Suk, J.S., 2016. Barriers to inhaled gene therapy of obstructive lung diseases: A review. J. Control. Release 240, 465–488. (*Descreve os resultados bastante desanimadores obtidos nos ensaios de fibrose cística. Ver também Pickett et al., 2013, adiante*)

Hammer, A., Steiner, S., 2013. Gene therapy for therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease – a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Vasa 42, 331–339.

Marshall, E., 1999. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Science 286, 2244–2245. (*Lida com o trágico "assunto Gelsinger"*)

Muller, P.Y., Brennan, F.R., 2009. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin. Pharmacol. Ther. 85, 247–258. (*Uma*

avaliação sóbria e, por vezes, bastante técnica dos procedimentos de segurança necessários para os testes "primeiro no homem" dos monoclonais terapêuticos. Escrito no contexto do assunto TGN 1412)

Richter, W.F., Gallati, H., Schiller, C.D., 1999. Animal pharmacokinetics of the tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin fusion protein lenercept and their extrapolation to humans. Drug Metab. Dispos. 27, 21–25.

Stobbart, L., Murtagh, M.J., Rapley, T., et al., 2007. We saw human guinea pigs explode. BMJ 334, 566–567. (*Análise da cobertura, frequentemente grotesca, da imprensa sobre o ensaio clínico anterior*)

Woods, N.B., Bottero, V., Schmidt, M., von Kalle, C., Verma, I.M., 2006. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. Nature 440, 1123.

Williams, D.A., Thrasher, A.J., 2014. Concise review: lessons learned from clinical trials of gene therapy in monogenic immunodeficiency diseases. Stem Cells Transl. Med. 3, 636–642.

Usos terapêuticos

Barar, J., Omidi, Y., 2012. Translational approaches towards cancer gene therapy: hurdles and hopes. Bioimpacts 2, 127–143.

Borras, T., 2017. The pathway from genes to gene therapy in glaucoma: a review of possibilities for using genes as glaucoma drugs. Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.) 6, 80–93.

Boye, S.E., Boye, S.L., Lewin, A.S., Hauswirth, W.W., 2013. A comprehensive review of retinal gene therapy. Mol. Ther. 21, 509–519.

Bradshaw, A.C., Baker, A.H., 2013. Gene therapy for cardiovascular disease: perspectives and potential. Vasc. Pharm. 58, 174–181.

Chandiwal, A., Balasubramanian, V., Baldwin, Z.K., Conte, M.S., Schwartz, L.B., 2005. Gene therapy for the extension of vein graft patency: a review. Vasc. Endovasc. Surg. 39, 1–14.

Chung, J., DiGiusto, D.L., Rossi, J.J., 2013. Combinatorial RNA-based gene therapy for the treatment of HIV/AIDS. Expert Opin. Biol. Ther. 13 (3), 437–445. (*Revisão sobre as abordagens da terapia gênica profilática para o HIV*)

Gee, P., Xu, H., Hotta, A., 2017. Cellular reprogramming, genome editing, and alternative CRISPR Cas9 technologies for precise gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. Stem Cells Int. 2017, 8765154. (*Artigo bastante técnico, mas que oferece uma boa ideia do poder da técnica*)

Geary, R.S., Baker, B.F., Crooke, S.T., 2015. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (Kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. Clin. Pharmacokinet. 54, 133–146.

Ghosh, R., Walsh, S.R., Tang, T.Y., Noorani, A., Hayes, P.D., 2008. Gene therapy as a novel therapeutic option in the treatment of peripheral vascular disease: systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 62, 1383–1390.

Gori, J.L., Hsu, P.D., Maeder, M.L., Shen, S., Welstead, G.G., Bumcrot, D., 2015. Delivery and specificity of CRISPR-Cas9 genome editing technologies for human gene therapy. Hum. Gene Ther. 26, 443–451.

Hammond, H.K., McKirnan, M.D., 2001. Angiogenic gene therapy for heart disease: a review of animal studies and clinical trials. Cardiovasc. Res. 49, 561–567. (*Revisão abrangente sobre os ensaios animais e humanos da terapia genética para a isquemia miocárdica*)

Maguire, A.M., High, K.A., Auricchio, A., et al., 2009. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 374, 1597–1605.

Nathwani, A.C., Davidoff, A.M., Linch, D.C., 2005. A review of gene therapy for haematological disorders. Br. J. Haematol. 128, 3–17. (*O título é autoexplicativo; fácil de ler e de âmbito abrangente*)

Ott, M.G., Schmidt, M., Schwarzwaelder, K., et al., 2006. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. Nat. Med. 12, 401–409. (*Ensaio clínico da terapia genética para corrigir a disfunção neutrofílica hereditária*)

Rai, P., Malik, P., 2016. Gene therapy for hemoglobin disorders – a mini-review. J. Rare Dis. Res. Treat. 1, 25–31.

Prickett, M., Jain, M., 2013. Gene therapy in cystic fibrosis. Transl. Res. 161, 255–264. (*A fibrose cística foi uma das primeiras doenças monogênicas identificadas como candidata à terapia genética. Esta revisão explica como e por que o resultado não foi exatamente como esperado. Ver também Kim et al., 2016, anteriormente*)

Wolf, J.K., Jenkins, A.D., 2002. Gene therapy for ovarian cancer (review). Int. J. Oncol. 21, 461–468. (*Excelente revisão e introdução ampla sobre a terapia genética no geral*)

[1] Também aqui existe um problema terminológico enfadonho: estes fármacos são com frequência conhecidos simplesmente como “biológicos”, mas esse termo é também usado para referir-se a *quaisquer* reagentes biológicos (p. ex., testes de laboratório baseados em anticorpos, expansores de plasma etc.).

[2] Eles ganharam o Prêmio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 1984 por este trabalho.

[3] Descobertos quando cientistas de plantas perceberam, para sua surpresa, que a introdução de RNA que codifica a enzima produtora de cor nas petúnias tornou a flor *menos* colorida, e não mais. Subsequentemente, o siRNA emergiu como um mecanismo fisiológico importante para controlar a expressão de genes e foi reconhecido com o Prêmio Nobel a Craig Mello e Andrew Fire em 2006.

[4] Esta “variação biológica” na utilização de células para produzir um fármaco é, com certeza, não inerente a processos químicos medicinais mais exatos.

[5] Mais terminologia desconcertante: *biossemelhantes* são fármacos genéricos com uma função semelhante à original, mas com farmacologia ou toxicologia diferente; os *biomelhores* são fármacos genéricos com uma função semelhante à original, mas com farmacologia ou toxicologia superior.

[6] Foi a ópera de Weber, *Der Freischütz* (O Franco-atirador, 1821), que introduziu a ideia de uma “bala mágica” que, quando disparada, encontrava sempre o seu alvo. Ehrlich gostou da ideia e pensou que seria uma boa descrição de um fármaco altamente específico. O termo (e o conceito) assombram nossa disciplina desde então.

[7] O título de um tabloide dizia: “Nós vimos cobaias humanas explodir” (citado por Stobbart *et al*., 2007).

[8] Nomeado após August Weismann (1834-1914), que formulou o conceito de que a herança utiliza apenas células germinativas e não somáticas.

[9] Este risco é mais do que uma possibilidade teórica; várias crianças tratadas por *imunodeficiência grave combinada* (SCID) com um vetor retroviral desenvolveram doença semelhante à leucemia (Woods *et al*., 2006). O vetor retroviral mostrou ter se inserido em um gene chamado *LMO-2*, cujas mutações estão associadas a cânceres da infância.

[10] Com um custo anual de pelo menos US$ 1 milhão por tratamento, o Glybera® tem sido referido como o medicamento mais caro no mundo. Não admira que apenas um paciente tenha sido tratado até agora! (Regolado, 2016)

[11] Os transplantes alogênicos nas leucemias da infância, *knock-out* autólogo da célula imune PD-1 em pacientes com câncer de pulmão, e o papel do OCT4 no desenvolvimento

embrionário humano são todos exemplos recentes de avanços usando o CRISPR-Cas9 em células humanas.

6 Proliferação, Apoptose, Reparo e Regeneração Celular

CONSIDERA3XES GERAIS

Aproximadamente 10 bilhões de células são produzidas diariamente no ser humano por meio de divisão celular, e isso deve ser contrabalanceado pela eliminação de um número semelhante de células pelo organismo de forma ordenada. Este capítulo explica como essa homeostase ocorre. Abordaremos a vida e a morte das células – o processo de replicação, proliferação, apoptose, reparo e regeneração, bem como a forma como se relacionam com as ações dos fármacos. Começamos com a replicação celular. Explicamos como a divisão celular é causada pela estimulação dos fatores de crescimento e, a seguir, consideramos a interação dessas células com a matriz extracelular (MEC) que, posteriormente, regula a proliferação celular. Descrevemos o fenômeno crucial da apoptose (uma série de eventos programados que culminam com a morte celular), delineando as alterações pelas quais passa uma célula que se prepara para morrer, e as vias intracelulares que levam à sua morte. Explicamos como esses processos estão relacionados com o reparo do tecido lesado e a possibilidade de sua regeneração, e se existe margem para a modulação desse processo com o uso de novos fármacos.

PROLIFERA3ГO CELULAR

A proliferação celular é, sem dúvida, um evento biológico fundamental. Está envolvida em muitos processos fisiológicos e patológicos, incluindo

crescimento, cura, reparo, hipertrofia, hiperplasia e desenvolvimento de tumores. A *angiogênese* (desenvolvimento de novos vasos sanguíneos) acompanha necessariamente muitos desses processos, pois as células necessitam de oxigênio e nutrientes para sobreviver.

As células em proliferação passam pelo que se denomina *ciclo celular*, durante o qual a célula replica todos os seus componentes e, então, se divide em duas células-filhas idênticas.[1] O processo é rigidamente regulado por meio das vias de sinalização, incluindo receptores tirosinoquinases ou receptores ligados a quinases, e a cascata de proteinoquinase ativada por mitógenos (MAP-quinase) (ver Capítulo 3). Em todos esses casos, as vias culminam na transcrição de genes que controlam o ciclo celular.

CICLO CELULAR

Em um indivíduo adulto, poucas células se dividem repetidas vezes, pois a maioria permanece em uma fase quiescente fora do ciclo celular, a fase denominada G_0 (Figura 6.1). Algumas células, como os neurônios e as células da musculatura esquelética, passam todo o tempo de vida na fase G_0, enquanto outras, mais semelhantes a células-tronco no fenótipo, como as células da medula óssea e as do trato gastrintestinal, se dividem diariamente.

O ciclo celular é uma série de fases em sequência (ver Figura 6.1). Estas são conhecidas como S (síntese), M (mitose) e G (*gap* entre as fases S ou M), e ocorrem sempre nesta ordem:

- G_1: (*gap*1) preparação para a síntese de DNA
- S: (síntese) síntese do DNA e duplicação do cromossomo da célula parental
- G_2: (*gap*2) preparação para a divisão
- M: (mitose) divisão em duas células-filhas idênticas.

Em células que se encontram continuamente em divisão, as fases G_1, S e G_2 compreendem a *interfase* – a fase entre uma mitose e a próxima.

A divisão celular requer o controle temporal dos eventos críticos: fase S e fase M. A entrada em cada uma dessas fases é rigidamente regulada em *check points* ou “pontos de controle” (pontos de restrição) no início das fases

S e M. Qualquer dano no DNA interrompe o ciclo em um ou outro desses pontos de verificação para permitir a reparação e, assim, manter a integridade da sequência de DNA em cada célula. Este processo é fundamental para a manutenção da estabilidade genética. A falha dos pontos de verificação para interromper o ciclo quando tal é apropriado leva à instabilidade genética, que é uma característica do câncer.[2]

As células quiescentes (G_0) entram na fase G_1 após a exposição a mediadores químicos, estando alguns associados a uma lesão. Por exemplo, um ferimento pode estimular uma célula quiescente da pele a se dividir e, assim, reparar a lesão. O impulso para uma célula entrar no ciclo celular (*i. e.*, sair de G_0 para G_1) pode ser a atuação dos *fatores de crescimento* em *receptores* próprios, embora a ação de outros ligantes em receptores acoplados a proteínas G (ver Capítulo 3) também possa iniciar o processo.

Os fatores de crescimento estimulam a produção de reguladores positivos do ciclo celular, os quais, por sua vez, controlam as alterações necessárias à divisão celular, estimulando a produção de reguladores negativos, que contrabalanceiam os reguladores positivos. A manutenção das quantidades normais de células nos tecidos e órgãos exige equilíbrio entre os sinais regulatórios positivos e negativos. A *apoptose*[3] também controla o número de células.

Reguladores positivos do ciclo celular

O ciclo tem início quando um fator de crescimento atua em uma célula quiescente, levando-a a se dividir. Os fatores de crescimento estimulam a produção de duas famílias de proteínas, as *ciclinas* e as serina/treoninoquinases, chamadas *quinases dependentes de ciclina* (cdk; do inglês, *cyclin-dependent kinases*), que são codificadas pelos genes de *resposta tardia*. As cdk fosforilam sequencialmente diversas proteínas – ativando algumas e inibindo outras –, de modo a coordenar a progressão da célula ao longo do ciclo.

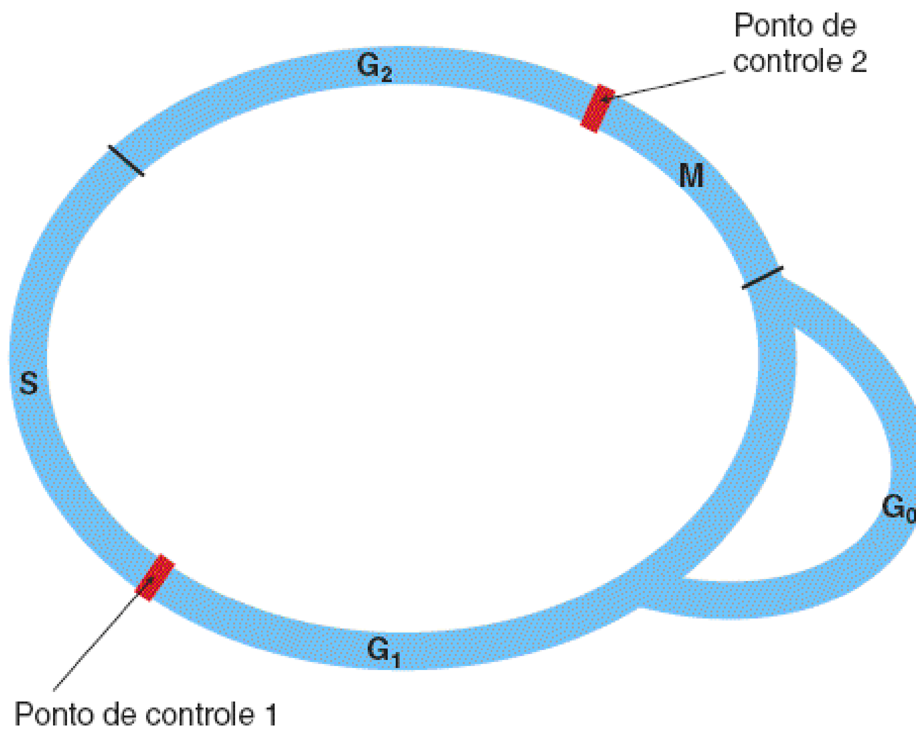


Figura 6.1 **Principais fases do ciclo celular das células em divisão.**

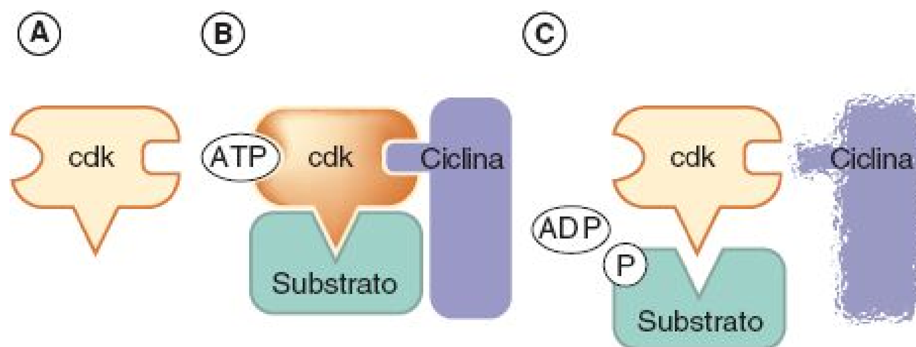


Figura 6.2 **Representação esquemática da ativação de uma quinase dependente de ciclina (cdk). A.** Uma cdk inativa. **B.** A cdk inativa é ativada por sua ligação a uma ciclina; agora, ela pode fosforilar um substrato proteico específico (p. ex., uma enzima). **C.** Após o evento da fosforilação, a ciclina é degradada.

Cada cdk permanece inativa e precisa ligar-se e formar um par com uma ciclina antes de poder fosforilar a(s) sua(s) proteína(s)-alvo. Após o evento de fosforilação, a ciclina é degradada (Figura 6.2) pelo *sistema ubiquitina/protease*. Aqui, várias enzimas adicionam sequencialmente pequenas moléculas de ubiquitina à ciclina. O polímero de ubiquitina

resultante atua como uma “etiqueta de endereçamento”, que direciona a ciclina para o *proteossomo*, em que ocorre sua degradação.

Existem oito grupos principais de ciclinas. De acordo com o “modelo clássico” do ciclo celular (Satyanarayana e Kaldis, 2009), aquelas que são importantes ao controle do ciclo celular são as ciclinas A, B, D e E. Cada ciclina provoca ativação e está associada a uma cdk específica. A ciclina A ativa as cdk 1 e 2; a ciclina B ativa a cdk 1; a ciclina D, por sua vez, ativa as cdk 4 e 6; e a ciclina E ativa a cdk 2. A precisão temporal de cada etapa é essencial, e muitas proteínas do ciclo são degradadas após terem exercido suas funções.[4]

A Figura 6.3 esquematiza as ações dos complexos ciclina/cdk no ciclo celular.

A atividade desses complexos ciclina/cdk é modulada negativamente em algum dos dois pontos de controle. Em células G_0 quiescentes, a ciclina D encontra-se presente em baixas concentrações, e uma proteína regulatória importante – a *proteína Rb*[5] – está hipofosforilada. Isso interrompe o ciclo celular no ponto de controle 1, por meio da inibição da expressão de diferentes proteínas críticas para a progressão do ciclo celular. A proteína Rb realiza essa restrição ligando-se a fatores de transcrição e impedindo-os de promover a expressão dos genes que codificam para proteínas necessárias para a replicação do DNA durante a fase S (como ciclinas E e A, DNA polimerase, timidinoquinase e di-hidrofolato redutase). Essa configuração é mantida até que uma célula seja instruída a se dividir.

- A ação do fator de crescimento em uma célula em G_0 impulsiona seu ingresso na fase G_1, preparando a célula para a fase S. A concentração de ciclina D aumenta e o complexo ciclina D/cdk fosforila, ativando as proteínas necessárias à replicação do DNA
- No meio da fase G_1, o complexo ciclina D/cdk fosforila a proteína Rb, liberando um fator de transcrição que ativa os genes que codificam os componentes essenciais à próxima fase do ciclo – a síntese de DNA. A ação do complexo ciclina E/cdk

é necessária para a transição da fase G_1 para a fase S, ou seja, após o ponto de controle 1

- Uma vez na fase S, os processos que tiveram início não podem ser revertidos, e a célula é obrigada a fazer a replicação do DNA e a mitose. Os complexos ciclina E/cdk e ciclina A/cdk regulam o progresso ao longo da fase S, fosforilando e, portanto, ativando proteínas/enzimas envolvidas na síntese do DNA
- Na fase G_2, a célula, que agora tem o dobro dos cromossomos, produz os RNA mensageiros e as proteínas necessárias para duplicar todos os outros componentes celulares que se destinam às duas células-filhas
- Os complexos ciclina A/cdk e ciclina B/cdk estão ativos na fase G_2 e são necessários para que a célula entre na fase M, ou seja, para passar do ponto de controle 2. A presença do complexo ciclina B/cdk no núcleo é necessária para que o processo de mitose tenha início.

A **mitose** ocorre em quatro estágios:

- *Prófase*. Os cromossomos duplicados (que, neste momento, formam massa emaranhada no núcleo) se condensam, cada um, nesse momento, consistindo em duas cromátides-filhas (o cromossomo original e uma cópia idêntica). Estas, então, são liberadas no citoplasma à medida que a membrana nuclear se desintegra
- *Metáfase*. Os cromossomos alinham-se no equador da célula (ver Figura 6.3)
- *Anáfase*. Um dispositivo citoesquelético especializado, o aparelho mitótico, captura os cromossomos e os conduz a polos opostos da célula em divisão (ver Figura 6.3)
- *Telófase*. Forma-se uma membrana nuclear em torno de cada conjunto de cromossomos. Finalmente, o citoplasma se divide

entre as duas células-filhas em formação. O último passo na mitose é a *citocinese*, em que a membrana plasmática entre cada célula-filha é comprimida e dividida.[6] Cada célula-filha estará na fase G_0 e permanecerá lá, a menos que seja estimulada novamente na fase G_1, como descrito anteriormente.

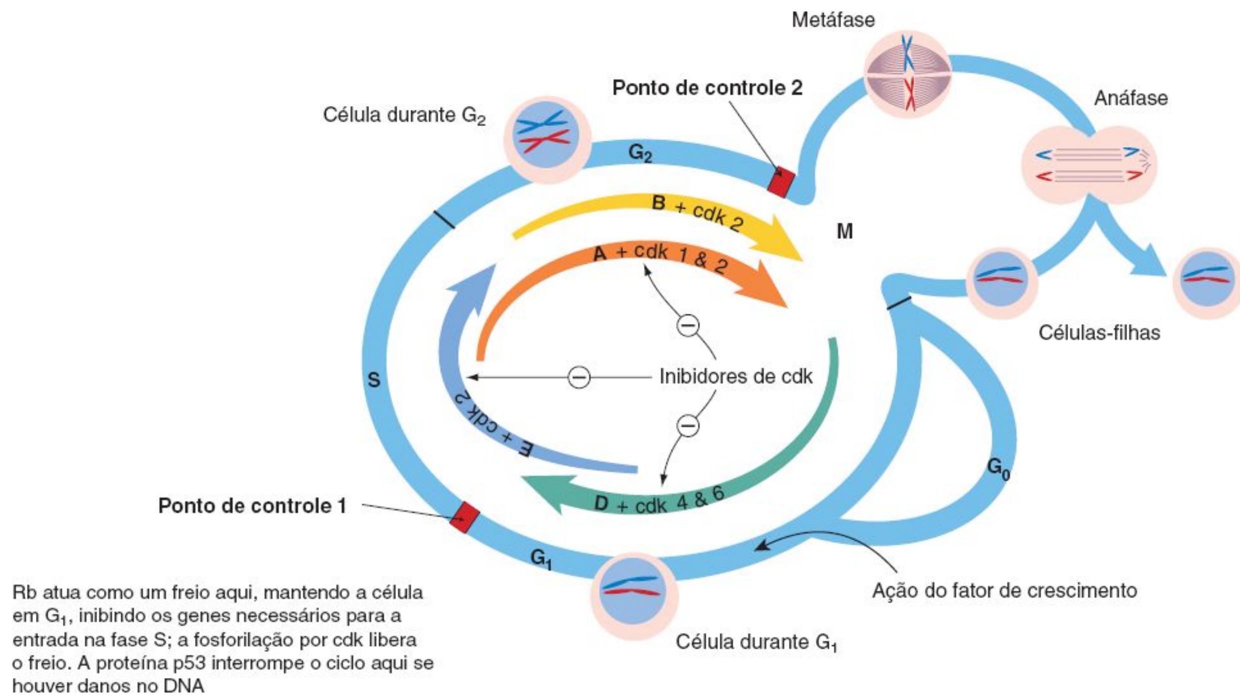


Figura 6.3 **Diagrama esquemático do ciclo celular, mostrando o papel dos complexos ciclinas/quinases dependentes de ciclinas.** Os processos delineados no ciclo ocorrem no interior de uma célula, tal como ilustrado na Figura 6.4. A célula quiescente (na fase G_0), quando estimulada a se dividir pelos fatores de crescimento, é levada à fase G_1 e se prepara para a síntese de DNA. A progressão ao longo do ciclo é determinada pela ação sequencial dos complexos ciclina/cdk – aqui representados pelas *setas coloridas*, nas quais estão indicados os nomes das ciclinas relevantes: D, E, A e B. As cdk aparecem próximo às ciclinas relevantes. A espessura de cada seta representa a intensidade de ação da cdk naquele ponto do ciclo. A atividade das cdk é regulada pelos inibidores de cdk. Em caso de lesão do DNA, os produtos do gene supressor de tumor *p53* interrompem o ciclo no ponto de controle 1, permitindo o reparo. Se a tentativa de reparo falhar, a apoptose (ver Figura 6.5) será iniciada. O estado dos cromossomos é mostrado esquematicamente em cada fase G – em G_1 na forma de par único e, em G_2, como duplicados,

formando duas cromátides-filhas. Algumas alterações que ocorrem durante a mitose (metáfase, anáfase) são mostradas em um círculo subsidiário. Após a divisão mitótica, as células-filhas podem entrar ou na fase G_1 ou na fase G_0. *Rb*, gene do retinoblastoma.

Durante a metáfase, os complexos de ciclinas A e B fosforilam proteínas do citoesqueleto, histonas nucleares e, possivelmente, componentes do fuso (os microtúbulos pelos quais as cromátides são tracionadas durante a metáfase).

Reguladores negativos do ciclo celular

Um dos principais reguladores negativos é a proteína Rb, que interrompe o ciclo celular enquanto está hipofosforilada.

Os inibidores das cdk também funcionam como reguladores negativos, sendo os pontos de controle seu principal local de atuação. Existem duas famílias conhecidas de inibidores: a *família CIP* (*cdk inhibitory proteins*, proteínas inibidoras de cdk, também denominadas KIP [*kinase inhibitory proteins*], proteínas inibidoras de quinases) – proteínas p21, p27 e p57 – e a *família Ink* (*inhibitors of kinases*, inibidores de quinases) – proteínas p16, p19 e p15.

A proteína p21 é um bom exemplo do papel de um inibidor de ciclina/cdk. A proteína p21 é controlada pelo gene *p53* – um regulador negativo particularmente importante que tem relevância na carcinogênese –, que opera no ponto de controle 1.

■ Inibiзro do ciclo celular no ponto de controle 1

O gene *p53* foi denominado “guardião do genoma”. Esse gene codifica a proteína p53, um fator de transcrição encontrado apenas em baixas concentrações nas células sadias normais. No entanto, quando ocorre lesão do DNA, a proteína acumula-se e ativa a transcrição de diversos genes, um dos quais codifica a proteína p21. A proteína p21 inativa os complexos ciclina/cdk, pelo que a fosforilação da Rb é evitada, e torna-se hipofosforilada (abaixo dos níveis normais de fosforilação). Isso causa a parada do ciclo no ponto de verificação 1, possibilitando que o reparo do DNA ocorra. Caso o reparo seja realizado com sucesso, o ponto de controle

1 é transposto e o ciclo prossegue, com ingresso na fase S. Se o reparo não for bem-sucedido, o gene *p53* desencadeia a apoptose ou suicídio celular.[7]

■ Inibiзro do ciclo celular no ponto de controle 2

Uma lesão no DNA pode provocar interrupção do ciclo no ponto de controle 2, porém os mecanismos envolvidos não estão bem elucidados. Um dos fatores envolvidos parece ser a inibição do acúmulo do complexo ciclina B/cdk no núcleo. Para mais detalhes sobre o controle do ciclo celular, ver o item sobre *Micro-RNA* (p. 88) e Swanton (2004).

Ciclo celular 

- O termo *ciclo celular* se refere à sequência de eventos na célula quando esta se prepara para a divisão. O estado quiescente ou de repouso é denominado G_0
- A ação do fator de crescimento estimula a célula em G_0 a entrar no ciclo
- As fases do ciclo celular são:
  - G_1: preparo para a síntese do DNA
  - S: síntese do DNA
  - G_2: preparo para a divisão
  - Mitose: divisão em duas células-filhas
- Na fase G_0, uma proteína hipofosforilada, codificada pelo gene *Rb*, detém o ciclo por meio de inibição da expressão dos fatores críticos necessários à replicação do DNA
- O progresso do ciclo é controlado por quinases específicas (quinases dependentes de ciclinas; cdk), que são ativadas por ligação a proteínas específicas denominadas ciclinas
- As quatro ciclinas principais, D, E, A e B, em conjunto com seu complexo cdk, comandam o ciclo; o complexo ciclina D/cdk também libera a inibição mediada pela proteína Rb.

Existem inibidores proteicos de cdk na célula. A proteína p21 é particularmente importante; esta é expressa quando a lesão do DNA desencadeia a transcrição do gene *p53* e interrompe o ciclo no ponto de controle 1.

INTERA3XES DE CЙLULAS, FATORES DE CRESCIMENTO E MATRIZ EXTRACELULAR

A proliferação celular é regulada por um arranjo de interações dos fatores de crescimento, células, MEC com as metaloproteinases da matriz (MPM). A MEC é secretada pelas células e fornece uma trama de sustentação. Também

influencia profundamente o comportamento das células pela sinalização por intermédio das integrinas celulares (proteínas na superfície extracelular de uma célula que detectam a MEC e sinalizam para a célula em que ambiente ela está ou os vizinhos que ela possui). A expressão da matriz pelas células é regulada por fatores de crescimento e citocinas (Verrecchia e Mauviel, 2007; Jäverläinen *et al*., 2009). A atividade de alguns fatores de crescimento é, por sua vez, determinada pela matriz, uma vez que eles são sequestrados por componentes da matriz e liberados por proteinases (p. ex., MPM) secretadas pelas células.

Uma parte fundamental desses processos é a ação dos fatores de crescimento atuando por meio de receptores de tirosinoquinases ou receptores acoplados a quinases (ver Capítulo 3). Exemplos importantes incluem *fator de crescimento de fibroblastos* (FGF), *fator de crescimento epidérmico* (EGF), *fator de crescimento derivado de plaquetas* (PDGF), *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF) e *fator transformador de crescimento* (TGF)-β.

Os principais componentes da MEC são:

- Elementos formadores de fibras como, por exemplo, *espécies de colágeno* (as principais proteínas da matriz) e *elastina*
- Elementos não formadores de fibra como, por exemplo, proteoglicanos, glicoproteínas e proteínas de adesão como a *fibronectina*. Os proteoglicanos desempenham um papel relevante na regulação do crescimento, em parte funcionando como um reservatório de fatores de crescimento sequestrados. Outros elementos estão associados à superfície celular, onde ligam as células à matriz. As proteínas de adesão ligam os diversos elementos à matriz e também estabelecem ligações entre as células e a matriz por meio de integrinas da superfície celular.

Outras proteínas na MEC são as *trombospondinas* e a *osteopontina*, que são elementos não estruturais, embora modulem as interações célula-matriz e os processos de reparo. A produção dos componentes da MEC é regulada pelos fatores de crescimento, principalmente o TGF-β.

▼ A MEC é um alvo para a ação de fármacos. Foram relatados tanto efeitos benéficos quanto adversos. Assim, os glicocorticoides reduzem a síntese de colágeno na inflamação crônica, e os inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX)-2 podem modificar os processos fibróticos por meio de uma provável ação sobre o TGF-β. As estatinas podem diminuir a fibrose por inibição da produção do fator de crescimento do tecido conjuntivo induzido por angiotensina (Rupérez *et al*., 2007) e reduzem a expressão de MPM. Isso pode contribuir para seu efeito sobre as doenças cardiovasculares (Tousoulis *et al*., 2010). Os efeitos adversos de alguns fármacos atribuídos a algum efeito na MEC incluem osteoporose e adelgaçamento da pele causado por glicocorticoides (discutidos por Järveläinen *et al*., 2009). A MEC também é um importante alvo na busca por novos fármacos que regulem a reparação dos tecidos.

Papel das integrinas

▼ As integrinas são receptores transmembrana associados a quinases (ver Capítulo 3) que contêm subunidades α e β. A interação com os elementos da MEC (p. ex., fibronectina) desencadeia várias respostas celulares, como, por exemplo, rearranjo do citoesqueleto (não discutido aqui) e corregulação da função dos fatores de crescimento.

A sinalização intracelular, tanto pelos receptores dos fatores de crescimento quanto pelas integrinas, é importante para a proliferação celular ótima (Figura 6.4). Após a estimulação pelas integrinas, uma proteína adaptadora e uma enzima (*quinase de adesão focal*) ativam a cascata de quinases que engloba a via de sinalização dos fatores de crescimento. Existe extensa inter-relação da via das integrinas com a via dos fatores de crescimento (Streuli e Akhtar, 2009). A autofosforilação dos

receptores de fatores de crescimento (ver Capítulo 3) é reforçada pela ativação das integrinas. A adesão à MEC mediada por integrinas (Figura 6.4) suprime as concentrações dos inibidores de cdk, fazendo-se necessária para a expressão das ciclinas A e D e, portanto, para a progressão do ciclo celular. Além disso, a ativação das integrinas inibe a apoptose (ver adiante), facilitando ainda mais a ação do fator de crescimento (ver revisões por Gahmberg *et al*., 2009; e Barczyk *et al*., 2010).

Alguns anticorpos monoclonais são direcionados para as integrinas, incluindo o **natalizumabe**, utilizado no tratamento da esclerose múltipla, e o **abciximabe**, um antitrombótico (ver Capítulo 25).

Papel das metaloproteinases da matriz

▼ A degradação da MEC pelas metaloproteinases é necessária ao crescimento, ao reparo e à remodelação dos tecidos. Quando os fatores de crescimento estimulam uma célula a entrar no ciclo celular, também estimulam a secreção de metaloproteinases (como os precursores inativos), as quais esculpem a matriz, produzindo as alterações locais necessárias para acomodar o aumento do número de células. Por sua vez, as metaloproteinases liberam fatores de crescimento da MEC, em alguns casos (p. ex., interleucina [IL]-1β) processando-os da forma precursora para a sua forma ativa. A ação dessas enzimas é regulada pelos inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPS; do inglês, *tissue inhibitors of metalloproteinases*), que também são secretados pelas células locais.

Além de sua função fisiológica, as metaloproteinases estão envolvidas na destruição tecidual que ocorre em várias doenças, como artrite reumatoide, osteoartrite, periodontite, degeneração macular e reestenose do miocárdio. Também desempenham um papel crítico no crescimento, invasão e metástase dos tumores

(Clark *et al*., 2008; Marastoni *et al*., 2008; Jackson *et al*., 2017). Por essa razão, muitos esforços foram feitos no desenvolvimento de inibidores sintéticos de MPM para o tratamento de câncer e de problemas inflamatórios; contudo, até o momento, os ensaios clínicos revelaram eficácia limitada e efeitos adversos significativos (Gialeli *et al*., 2011). A **doxiciclina**, um antibiótico, também inibe as MPM e está sendo utilizada experimentalmente com esse propósito.

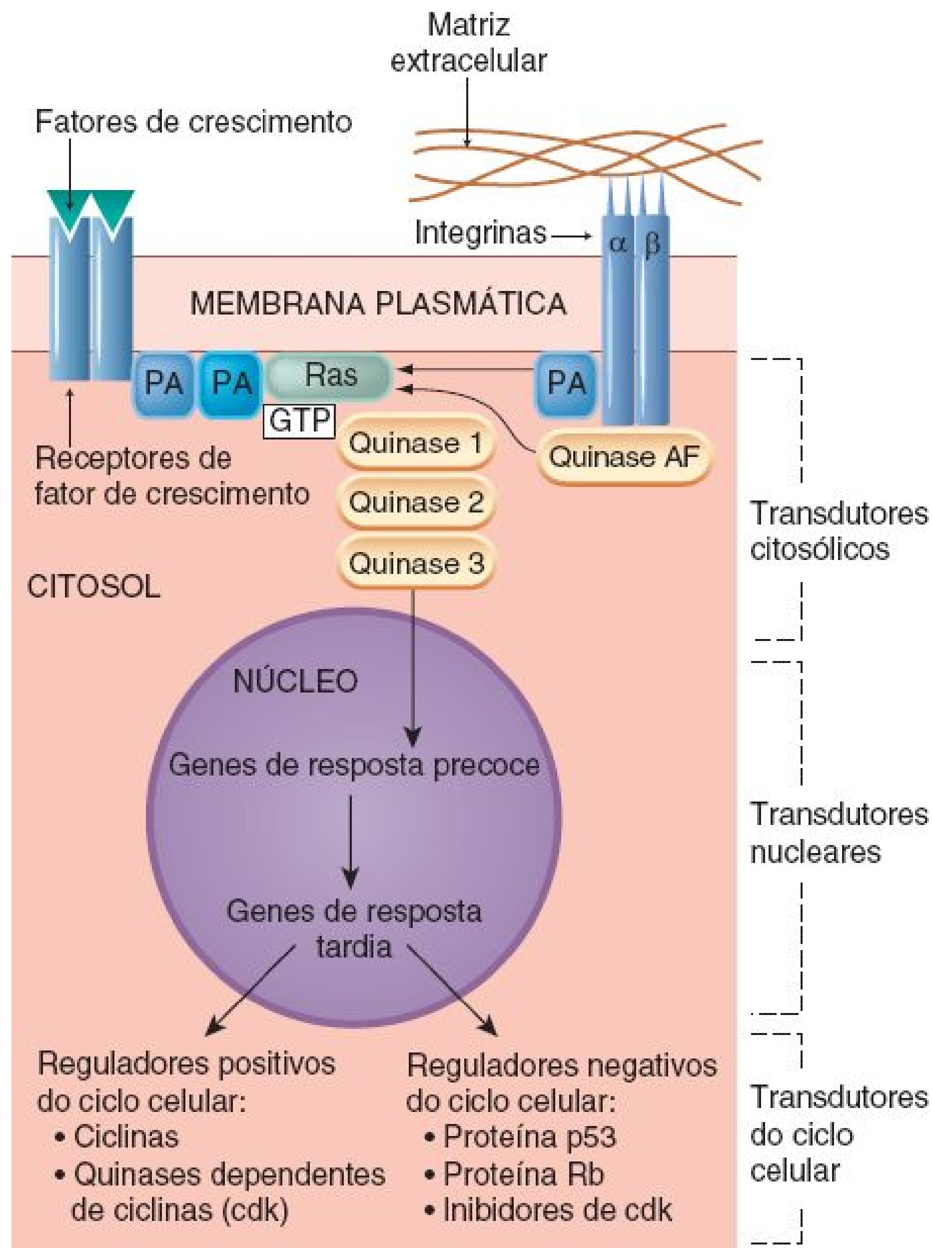


Figura 6.4 **Diagrama simplificado do efeito dos fatores de crescimento em uma célula em G_0.** O efeito global da ação dos fatores de crescimento é a geração dos transdutores do ciclo celular. Uma célula como ilustrada nesta figura entra na fase G_1 do ciclo celular. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento integra uma tirosinoquinase (ver Figura 3.17). Esses receptores dimerizam-se e, então, cada um fosforila os resíduos de tirosina do outro. Os transdutores citosólicos iniciais incluem proteínas que se ligam aos resíduos de tirosina fosforilados. O efeito ótimo requer a cooperação da ação das integrinas. As integrinas (que contêm subunidades α e β) conectam a matriz extracelular às vias de sinalização intracelulares e também ao citoesqueleto da célula (não mostrado aqui). Receptores acoplados à proteína G também podem estimular a proliferação celular, pois suas vias intracelulares podem conectar-se à cascata Ras/quinase (não mostrada aqui). *PA*, proteína adaptadora; *quinase AF*, quinase de adesão focal; *Rb*, proteína retinoblastoma.

ANGIOGKNESE

A angiogênese, que, em geral, acompanha a proliferação celular, é a formação de novos capilares a partir de pequenos vasos sanguíneos preexistentes, sem os quais os novos tecidos, incluindo os tumores, não podem se alimentar e crescer. Estímulos angiogênicos incluem citocinas e diversos fatores de crescimento, principalmente o *VEGF*. A sequência de eventos na angiogênese é a seguinte:

1. A membrana basal é degradada localmente por proteinases.
2. As células endoteliais migram para fora, formando um “botão”.
3. Seguindo as células líderes, outras células endoteliais proliferam sob a influência do VEGF.
4. Há depósito de material de matriz em torno do novo capilar.

Interações de células, fatores de crescimento e matriz 

- A célula secreta os componentes da matriz extracelular (MEC) e permanece envolta nesse tecido
- A MEC influencia o crescimento e o comportamento das células. Esta também atua como reservatório dos fatores de crescimento
- As integrinas são receptores celulares transmembrana que podem interagir com elementos da MEC. Elas modulam as vias de sinalização do fator de crescimento e também medeiam ajustes do citoesqueleto dentro da célula
- Os fatores de crescimento produzem a liberação de metaloproteinases que degradam a matriz local, para que possa acomodar o aumento do número de células
- As metaloproteinases liberam os fatores de crescimento da MEC e podem ativar alguns fatores que estão presentes em forma de precursores.

O **bevacizumabe**, um anticorpo monoclonal que neutraliza o VEGF, é usado como tratamento adjunto em vários tipos de câncer (ver Capítulo 57), e sua injeção no olho é usada no tratamento da degeneração macular relacionada com a idade, uma condição em que os vasos da retina proliferam excessivamente, causando cegueira.

APOPTOSE E REMOЗГО CELULAR

A apoptose é o suicídio celular. É regulada por um mecanismo constitutivo de autodestruição, geneticamente programado e formado por uma sequência específica de eventos bioquímicos. É, por isso, diferente da *necrose*, que é uma desintegração totalmente desorganizada das células lesadas que liberam substâncias desencadeadoras da resposta inflamatória.[8]

A apoptose desempenha papel essencial na embriogênese, ajudando a moldar órgãos durante o desenvolvimento mediante eliminação de células que se tornaram redundantes. É o mecanismo que remove diariamente, de maneira discreta, cerca de dez bilhões de células do corpo humano. Está

envolvida em inúmeros eventos fisiológicos: descamação do revestimento intestinal, morte dos neutrófilos envelhecidos e renovação (*turnover*) dos tecidos *pari passu* da evolução do recém-nascido para a maturidade. É a base para o desenvolvimento da autotolerância pelo sistema imunológico (ver Capítulo 7) e atua como defesa de primeira linha contra as mutações carcinogênicas, por meio do expurgo de células que poderiam vir a se tornar malignas.

A fisiopatologia de muitas condições envolve distúrbios da apoptose, incluindo:

- Doenças crônicas degenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla (ver Capítulo 41)
- Condições com lesões teciduais agudas ou perda celular, como infarto agudo do miocárdio (ver Capítulo 22), acidente vascular encefálico e lesão da medula espinal (ver Capítulo 41)
- Esgotamento de células T na infecção pelo HIV (ver Capítulo 53)
- Osteoartrite (ver Capítulo 37)
- Doença hematológica como anemia aplásica (ver Capítulo 26)
- Escape da resposta imune por células cancerosas e resistência à quimioterapia (ver Capítulo 57)
- Doenças autoimunes/inflamatórias, como miastenia *gravis* (ver Capítulo 14), artrite reumatoide (ver Capítulo 27) e asma brônquica (ver Capítulo 29)
- Infecções virais com erradicação ineficiente das células infectadas por vírus (ver Capítulo 53).

▼ A apoptose é particularmente importante para a regulação da resposta imunológica e para as muitas condições em que é um componente subjacente. Evidências mostram que as células T contêm uma via de regulação negativa controlada por *receptores de morte celular programada* de superfície (p. ex., receptor PD-1) e que, em geral, existe certo equilíbrio entre as vias de

estimulação ativada por antígenos e essa via de regulação negativa indutora de apoptose. Tal equilíbrio é importante para a manutenção da tolerância periférica. Eventual distúrbio nesse equilíbrio pode ser visto nas doenças autoimunes, na "exaustão" de células T nas doenças virais crônicas como HIV e, possivelmente, no escape dos tumores da destruição imunológica (Zha *et al*., 2004). De fato, a PD-1 em geral age inibindo a sinalização do receptor de células T, e os inibidores da PD-1 (inibidores do ponto de verificação) causam a ativação das células T, possibilitando que estas reconheçam e ataquem o tumor mais uma vez (ver também Capítulo 57).

A apoptose é uma *resposta-padrão*, ou seja, a contínua sinalização ativa por fatores tróficos tecido-específicos, citocinas e hormônios, assim como os fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas etc.), são necessários para a sobrevivência e a viabilidade celular. O mecanismo de autodestruição é automaticamente ativado, a menos que seja inibido de forma ativa e contínua por esses fatores antiapoptóticos. Diferentes tipos celulares demandam distintos conjuntos de fatores de sobrevivência, os quais funcionam apenas localmente. A célula morre caso se extravie ou seja desalojada do território protegido por seus sinais de sobrevivência parácrinos.

A retirada desses fatores de sobrevivência – denominada "morte por negligência" – não é a única via para apoptose (Figura 6.5). A engrenagem da morte celular pode ser ativada por ligantes que estimulam os *receptores de morte* e por dano no DNA. Em geral, no entanto, aceita-se que os processos de proliferação celular e a apoptose estejam intimamente integrados.

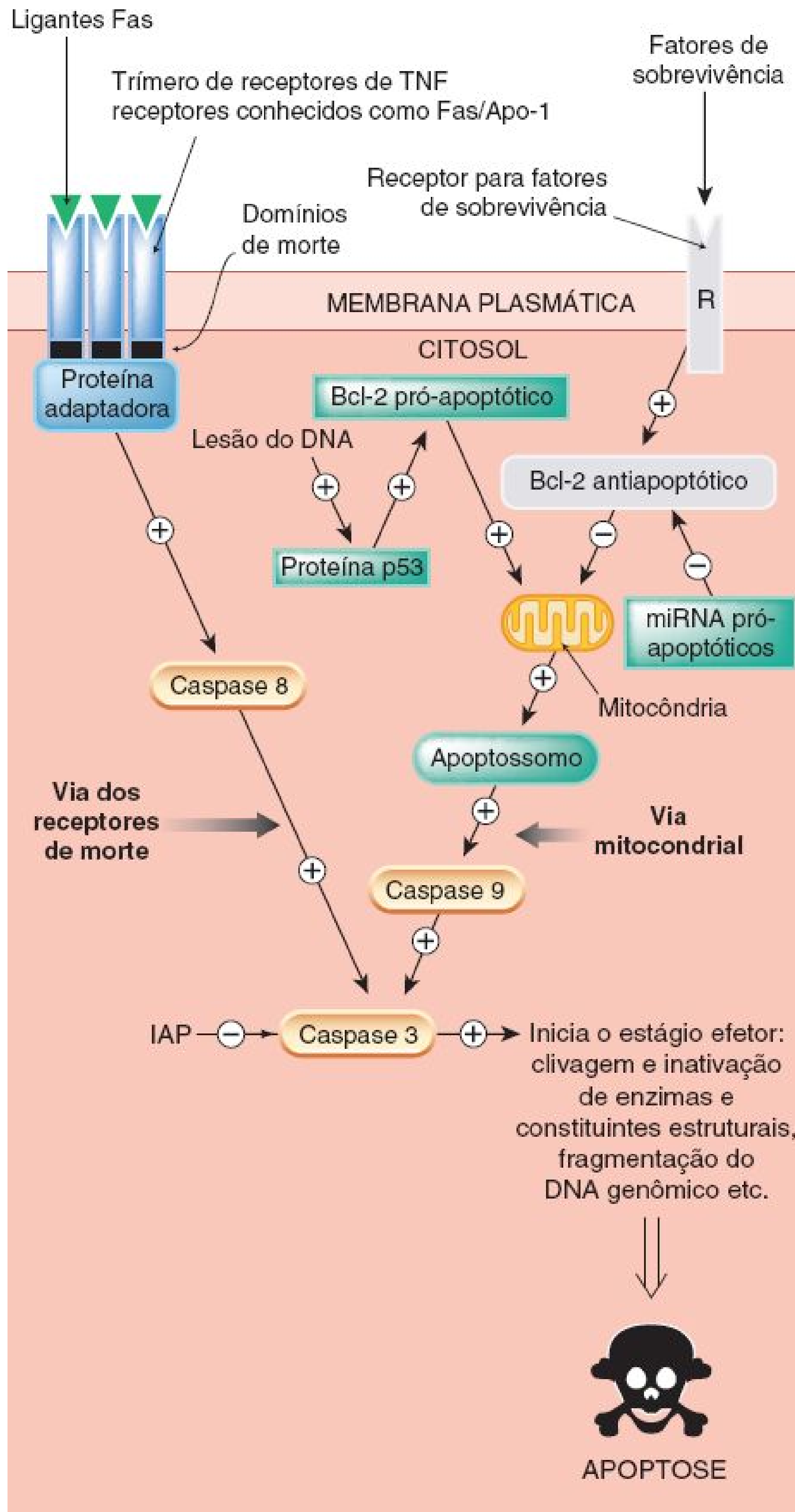
ALTERA3XES MORFOLYGICAS NA APOPTOSE

Quando a célula morre, "arredonda-se", a cromatina se condensa em massas densas, as nucleases cortam o genoma em fragmentos de tamanhos diferentes inutilizáveis (observados em gel como "escadas rolantes" de DNA), o citoplasma se contrai e há, então, formação de vesículas na

membrana plasmática. Por fim, a célula é transformada em um aglomerado de entidades ligadas à membrana, por ação de uma família de enzimas proteolíticas conhecidas como caspases. Esses "cadáveres" de células emitem sinais do tipo "coma-me", tais como a exposição de fosfatidilserina em sua superfície. Esses sinais são reconhecidos pelos macrófagos, que, depois, fagocitam os resíduos. É importante que esses fragmentos celulares estejam envolvidos pela membrana, pois, ao contrário, a liberação dos constituintes internos da célula poderia desencadear uma reação inflamatória. Outra salvaguarda contra tal reação é o fato de os macrófagos fagocíticos liberarem mediadores anti-inflamatórios, como o TGF-β, a anexina-1 e a IL-10.

PRINCIPAIS PARTICIPANTES DA APOPTOSE

O repertório de reações durante a apoptose é extremamente complexo e varia entre espécies e tipos celulares. Ainda assim, é plausível que a reação fundamental que leva à sobrevivência da célula ou à sua morte seja controlada por um único gene ou por uma combinação de genes. Se isso for verdade, esses genes podem constituir alvos de fármacos desejáveis para o uso no tratamento de muitas doenças proliferativas.



Ligantes Fas
Trímero de receptores de TNF
receptores conhecidos como Fas/Apo-1
Fatores de
sobrevivência
Receptor para fatores
de sobrevivência
Domínios
de morte
MEMBRANA PLASMÁTICA
R
CITOSOL
Proteína
adaptadora
Bcl-2 pró-apoptótico
Lesão do DNA
Bcl-2 antiapoptótico
Proteína p53
miRNA pró-
apoptóticos
Caspase 8
Mitocôndria
Apoptossomo
Via dos
receptores
de morte
Via
mitocondrial
Caspase 9
IAP
Caspase 3
Inicia o estágio efetor:
clivagem e inativação
de enzimas e
constituintes estruturais,
fragmentação do
DNA genômico etc.
APOPTOSE

Figura 6.5 Diagrama simplificado das duas principais vias de sinalização na apoptose. A via dos "receptores de morte" é ativada quando receptores de morte, tais como os membros da família do fator de necrose tumoral (TNF), são estimulados por ligantes de morte específicos. Esse processo recruta proteínas adaptadoras que ativam caspases iniciadoras (p. ex., caspase 8), as quais, por sua vez, ativam caspases efetoras, como a caspase 3. A via mitocondrial é ativada por diversos sinais, sendo um deles a lesão do DNA. Na presença de lesão do DNA que não possa ser reparada, a proteína p53 (ver texto e Figuras 6.3 e 6.4) ativa uma via acessória que resulta na liberação do citocromo C da mitocôndria, com subsequentes envolvimento do *apoptossomo* e ativação de uma caspase iniciadora, a caspase 9. O apoptossomo é um complexo de pró-caspase 9, citocromo C e fator-1 ativador de protease apoptótica (Apaf-1). Ambas as vias convergem para a caspase efetora (p. ex., a caspase 3), a qual, por sua vez, realiza a morte da célula. A via acessória do fator de sobrevivência normalmente retém a apoptose por inibição da via mitocondrial, por ativação do fator antiapoptótico Bcl-2. O receptor designado por "R" representa os respectivos receptores para fatores tróficos, fatores de crescimento, fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas) etc. A sobrevivência/proliferação celular depende da contínua estimulação desses receptores. Se essa via não estiver funcionante (*cor cinza*), esse operador antiapoptótico será removido. *IAP*, inibidor de apoptose.

Pode ser apresentado aqui apenas um simples esboço da apoptose. Portt *et al*. (2011) revisaram todo o tema em detalhes. Os principais atores são uma família de proteinases dirigidas ao aspartato de cisteína (*caspases*) presentes na célula na forma inativa. Estas realizam uma delicada cirurgia nas proteínas, clivando seletivamente um grupo específico de proteínas-alvo (enzimas, componentes estruturais que contêm um local característico reconhecido pelas caspases), inativando algumas e ativando outras. Isso requer uma cascata de aproximadamente nove caspases diferentes, algumas atuando como iniciadoras que transmitem os sinais apoptóticos iniciais, e outras responsabilizando-se pela fase final da morte celular (ver Figura 6.5).

As caspases "executoras" (p. ex., a caspase 3) clivam e inativam constituintes celulares como as enzimas de reparo de DNA, a proteinoquinase C e os componentes do citoesqueleto. A DNAase é ativada e cinde o DNA genômico entre os nucleossomos, gerando fragmentos de DNA de aproximadamente 180 pares de bases.

No entanto, todas as caspases são enzimas mediadoras da morte celular; algumas têm função no processamento e na ativação de citocinas (p. ex., a caspase 8 participa do processamento das citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18).

Além das caspases, pode ser iniciada outra via pelo *fator iniciador de apoptose* (FIA), uma proteína liberada pelas mitocôndrias que entra no núcleo e desencadeia o suicídio celular.

VIAS DA APOPTOSE

Existem duas rotas principais para a morte celular: a estimulação dos receptores de morte por ligantes externos (*via extrínseca*) e *a via mitocondrial*, que é interna. Ambas as rotas ativam caspases iniciadoras e convergem em uma via comum de caspases efetoras.

Via extrнnseca

Ocultos na membrana plasmática da maioria dos tipos celulares, estão os membros da superfamília dos receptores dos fatores de necrose tumoral (TNFR; do inglês, *tumour necrosis factor receptor*) (também conhecidos como receptores Fas), que funcionam como receptores de morte (ver Figura 6.5). Membros importantes dessa família são TNFR-1 e CD95 (também conhecidos como ligantes de Fas ou Apo-1), porém existem muitos outros (p. ex., PD-1, um receptor de morte que pode ser induzido em células T ativadas, como discutido anteriormente).

Cada receptor contém um "domínio de morte" em sua cauda citoplasmática. A estimulação dos receptores por um ligante, como o próprio fator de necrose tumoral (TNF)[9] ou o TRAIL,[10] leva-os a se juntarem em grupos de três (trímeros) e recrutarem uma proteína adaptadora que se liga a seus domínios de morte. O complexo resultante ativa a caspase 8 (e, provavelmente, a caspase 10), a qual, por sua vez, ativa as caspases efetoras (ver Figura 6.5).

■ Via mitocondrial

Essa via pode ser desencadeada por lesão no DNA, por remoção dos fatores de sobrevivência celular ou ainda por outros fatores. De certo modo, a célula

pode "avaliar" a lesão e decidir se inicia ou não a via apoptótica. É possível que os *corpos da leucemia promielocítica*, complexos grandes de proteína no núcleo, participem dessa tarefa (Wyllie, 2010), mas o modo como o fazem não está claro.

Os membros da família da proteína Bcl-2 regulam o evento apoptótico, um grupo de proteínas com domínios homólogos que permitem interações de membros individuais. Se a célula seleciona o caminho da apoptose, a proteína p53 ativa a p21 e os membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 – Bid, Bax e Bak. Além desses componentes pró-apoptóticos, essa família apresenta membros antiapoptóticos (p. ex., a própria Bcl-2).[11] Esses fatores competem entre si na superfície da mitocôndria, e o resultado disso depende das concentrações relativas dessas moléculas que participam do processo. No caso de ocorrer um sinal pró-apoptótico, oligômeros de Bax e/ou Bak formam poros na membrana mitocondrial, através dos quais proteínas como o citocromo C podem vazar.

Quando liberado, o citocromo C complexa com uma proteína denominada Apaf-1 (fator ativador da protease apoptótica-1); o par, então, combina-se com a pró-caspase 9 para ativá-la. Essa última enzima orquestra a via das caspases efetoras. Essa composição tríplice de citocromo C, Apaf-1 e pró-caspase 9 é denominada *apoptossomo* (ver Figura 6.5 e Riedl e Salvesen, 2007). O óxido nítrico (ver Capítulo 21) é outro mediador que pode apresentar ações tanto pró quanto antiapoptóticas.

Em células normais, os fatores de sobrevivência (anteriormente especificados) ativam continuamente os mecanismos antiapoptóticos, e a retirada dos fatores de sobrevivência pode levar à morte por diferentes vias, dependendo do tipo celular. Um mecanismo comum é a quebra do equilíbrio entre os membros da família da Bcl-2, levando à perda da estimulação para a atuação das proteínas antiapoptóticas, o que acarreta uma ação "sem freio" dos membros pró-apoptóticos da família de proteínas Bcl-2 (ver Figura 6.5).

As duas principais vias para a morte celular estão interligadas, no sentido de que a caspase 8 da via dos receptores de morte pode ativar as proteínas da família Bcl-2 pró-apoptóticas e, assim, também a via mitocondrial.

■ MicroRNA, ciclo celular e apoptose

Os microRNA (miRNA), descobertos apenas na virada do milênio, são uma família de pequenos RNA "não codificantes" presentes nas plantas e animais. Codificados por seções do genoma encontradas fora das sequências normais de codificação dos genes, os miRNA regulam negativamente os processos de tradução ribossômica de muitos outros genes. Atualmente, sabe-se que esses miRNA inibem a expressão de genes codificantes para a regulação do ciclo celular, apoptose (ver Figura 6.5), diferenciação e desenvolvimento celular (Carleton *et al*., 2007; Lynam-Lennon *et al*., 2009). Cerca de 3% dos genes humanos codificam para miRNA, e aproximadamente 30% dos genes humanos que codificam proteínas são regulados por miRNA.

Atualmente, acredita-se que a alteração na expressão dos miRNA esteja ligada a uma variedade de doenças, incluindo diabetes, obesidade, doença de Alzheimer, doenças do sistema cardiovascular, problemas inflamatórios e doenças neurodegenerativas (Barbato *et al*., 2009), assim como carcinogênese, metástases e resistência a terapias antineoplásicas (Wurdinger e Costa, 2007; Garzon *et al*., 2009). Os miRNA também podem funcionar como oncogenes e/ou genes supressores de tumor e regular células T (Zhou *et al*., 2009). Não é surpresa, portanto, que os miRNA estejam sendo considerados alvos para o desenvolvimento de novos fármacos voltados a uma variedade de estados patológicos (Christopher *et al*., 2016; Cho, 2010).

Apoptose 

- A apoptose é a morte celular programada, um processo biológico essencial e crítico, por exemplo, na embriogênese e na homeostase dos tecidos
- A apoptose depende de uma cascata de proteinases denominadas caspases. Dois conjuntos de caspases iniciadoras convergem em um grupo de caspases efetoras que provocam o evento apoptótico
- Existem duas vias principais para a ativação das caspases efetoras: a via dos receptores de morte e a via mitocondrial
  - A estimulação da família de receptores de fator de necrose tumoral inicia a via dos receptores de morte celular. A principal iniciadora é a caspase 8
  - A via mitocondrial é ativada por fatores internos como, por exemplo, lesão do DNA, que resulta na transcrição do gene *p53*. A proteína p53 ativa a via que libera o citocromo C da mitocôndria. Por sua vez, este se associa à proteína Apaf-1, e esse conjunto ativa a caspase iniciadora 9
- Em células intactas, os fatores de sobrevivência (citocinas, hormônios, fatores de contato célula-célula) ativam continuamente os mecanismos antiapoptóticos. A retirada dos fatores de sobrevivência leva à morte celular pela via mitocondrial
- As caspases efetoras (p. ex., caspase 3) iniciam uma cascata de proteases que clivam os constituintes celulares, como DNA, componentes do citoesqueleto, enzimas etc. Isso reduz a célula a um agregado de entidades ligadas à membrana que, por fim, são fagocitadas por macrófagos

IMPLICA3XES FISIOPATOLYGICAS

Como já mencionado, a proliferação e a apoptose celular estão envolvidas em muitos processos fisiológicos e patológicos, como se segue:

- Crescimento de tecidos e órgãos no embrião e, mais tarde, durante o desenvolvimento

- Substituição de células perdidas ou com tempo de vida expirado, como leucócitos, células do epitélio intestinal e do endométrio uterino
- Respostas imunológicas, incluindo o desenvolvimento de tolerância imunológica a proteínas do hospedeiro
- Reparo e cura após lesão ou inflamação
- Hiperplasia (aumento do número de células e do tecido conjuntivo) associada a doenças inflamatórias crônicas, hipersensibilidade e doenças autoimunes (ver Capítulo 7)
- Crescimento, invasão e metástases de tumores (ver Capítulo 57)
- Regeneração de tecidos.

O papel da proliferação celular e da apoptose nos primeiros dois processos citados é evidente e não necessita de mais comentários. Seu envolvimento na tolerância imunológica já foi brevemente discutido, porém os outros processos exigem comentários adicionais.

REPARO E CURA

O reparo ocorre quando os tecidos são danificados ou perdidos, estando envolvido também na resolução da reação inflamatória local frente a um patógeno ou irritante químico. Em algumas circunstâncias, a lesão ou a perda de tecido podem levar à regeneração, o que é diferente da cicatrização e é considerada mais adiante.

Há uma sobreposição considerável entre os mecanismos ativados na inflamação e no reparo. Em ambos, existe uma série ordenada de eventos, incluindo migração celular, angiogênese, proliferação de células do tecido conjuntivo, síntese de MEC e, por fim, remodelação – tudo coordenado pelos fatores de crescimento e citocinas que são relevantes para o tecido particularmente envolvido. O TGF-β é um regulador-chave em vários desses processos.[12]

Reparo, cura e regeneração 

- O reparo e a cura ocorrem quando os tecidos estão lesados. É uma sequela comum da inflamação. As células do tecido conjuntivo, os leucócitos e os vasos sanguíneos frequentemente estão envolvidos
- A regeneração é a substituição de um tecido ou órgão que tenha sido lesado ou perdido. Depende da presença de células-tronco primitivas com potencial para se desenvolver em qualquer célula do organismo. Nos mamíferos, é raro haver regeneração completa de um tecido ou órgão. Os processos mais rápidos de reparação – com frequência, acompanhados por formação de cicatriz – resolvem satisfatoriamente o problema. Isso talvez se deva a uma troca evolucionária nos mamíferos, em resposta à perda do poder de regeneração
- No entanto, é possível ativar as vias regenerativas nos mamíferos – pelo menos até certa extensão e em alguns órgãos

HIPERPLASIA

A hiperplasia (proliferação celular e expansão da matriz) é um fenômeno típico da inflamação crônica e de doenças autoimunes como artrite reumatoide (ver Capítulos 7 e 27), psoríase, úlceras crônicas, doença pulmonar obstrutiva crônica e os processos básicos da hiper-reatividade brônquica da asma crônica (ver Capítulo 29) e nefrite glomerular.

A proliferação celular e os eventos apoptóticos também estão implicados em aterosclerose (ver Capítulo 24), reestenose e reparo do miocárdio pós-infarto (ver Capítulo 22).

CRESCIMENTO, INVASГO E METБSTASES DE TUMORES

Os sistemas de sinalização dos fatores de crescimento, as vias antiapoptóticas e os controladores do ciclo celular têm interesse crescente como alvos para novas estratégias de tratamento do câncer. Ver Capítulo 57.

CЙLULAS-TRONCO E REGENERAЗГO

A regeneração tecidual substitui o tecido perdido por lesão ou doença e permite a restauração da função. Muitos animais (p. ex., anfíbios) apresentam uma capacidade regenerativa impressionante, podendo até mesmo fazer crescer novamente um órgão inteiro, como um membro ou uma cauda. O processo essencial é a ativação de *células-tronco* – células indiferenciadas com o potencial de se desenvolver em qualquer das células mais especializadas do organismo – células “totipotentes” ou “pluripotentes” (Slack, 2014; Burgess, 2016). Os anfíbios contam com um suprimento abundante dessas células primitivas em seus órgãos e, além disso, muitas de suas células especializadas podem “desdiferenciar-se” e voltar a ser células-tronco. Estas podem multiplicar-se e percorrer novamente as vias que geraram aquele órgão durante a vida fetal, diferenciando-se nos distintos tipos celulares necessários à substituição da estrutura faltante.

Entretanto, durante a evolução, os mamíferos perderam essa capacidade em todos os tecidos, salvo algumas exceções. As células sanguíneas, o epitélio intestinal e as camadas mais externas na pele são substituídos continuamente ao longo da vida, mas órgãos como fígado, rins e ossos apresentam baixo grau de renovação (*turnover*) e reposição de células. Essa “renovação fisiológica” é efetuada pelas células-tronco locais, específicas do tecido.

O fígado apresenta significativa capacidade para se reconstituir, praticamente exclusiva entre os órgãos de mamíferos. O fígado pode regenerar-se, voltando a seu tamanho original em um período notavelmente curto, desde que pelo menos 25% dele seja deixado intacto.[13] As células hepáticas maduras do parênquima participam desse processo, assim como todos os outros componentes celulares do fígado.

É necessário distinguir as *células-tronco embrionárias* (células ES) das *células-tronco adultas* (células AS) e das *células progenitoras*. As células ES são as células verdadeiramente pluripotentes do embrião e têm a capacidade de se diferenciar em qualquer outro tipo de célula. As células AS têm uma capacidade mais restrita, enquanto as células progenitoras têm a capacidade de se diferenciar apenas em um único tipo de célula. As células ES estão ausentes nos mamíferos adultos, enquanto as células AS estão presentes, embora em pequeno número. Nos mamíferos, lesões nos tecidos

ou órgãos (com exceção do fígado, mencionado anteriormente) normalmente levam ao reparo, e não à regeneração.

Até recentemente, tinha-se como certo que essa situação era inalterável (com poucas exceções), porém trabalhos recentes sugerem que talvez seja possível ativar as vias regenerativas nos mamíferos – pelo menos até certo ponto e em alguns órgãos. Para que isso aconteça, é necessário estimular algumas células-tronco a proliferar, desenvolver-se e diferenciar-se nos locais de interesse; ou – e esta perspectiva é ainda mais remota nos seres humanos – persuadir algumas células locais especializadas a se "desdiferenciarem". Esse fenômeno pode ocorrer em alguns mamíferos em circunstâncias especiais. No entanto, pode ser que o reparo seja a face de Janus da regeneração, no sentido de que a reparação constitua, nos mamíferos, o que a evolução lhes ofereceu em troca pela perdida capacidade de regeneração.[14]

▼ Onde se encontram as células-tronco relevantes que poderiam ser impelidas a realizar a regeneração? Diferentes possibilidades estão sendo vigorosamente investigadas e, em alguns casos, clinicamente testadas. Entre elas, estão as seguintes:

- Células ES (de limitada disponibilidade e complexos problemas éticos envolvidos)
- Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (Zhang *et al*., 2017)
- Células-tronco derivadas de músculos (Kelc *et al*., 2013)
- Células-tronco pluripotentes induzidas de humanos (Nishikawa *et al*., 2008)
- Células progenitoras residentes nos tecidos.

Para um tecido como o hepático conseguir regenerar-se, as células-tronco locais específicas do tecido devem ser estimuladas por fatores de crescimento a ingressar no ciclo celular e a proliferar. Outros processos essenciais incluem aqueles anteriormente discutidos, como angiogênese, ativação das MPM e interação da matriz com a fibronectina para interligar todos os novos elementos. Também seria necessária a substituição

concomitante dos componentes do tecido conjuntivo perdido (fibroblastos, macrófagos etc.).

Os mecanismos que pudessem restaurar a capacidade de regeneração dos tecidos seriam de imenso valor terapêutico, uma vez que a maioria dos tecidos não se regenera espontaneamente. A terapia com células-tronco tem se revelado uma hipótese atrativa para o tratamento de várias doenças, desde disfunção erétil e incontinência urinária até doença cardíaca e neurodegeneração. Estudos realizados em animais confirmaram que essa é uma área potencialmente recompensadora, apesar de a terapia com células-tronco em humanos ainda ser uma hipótese remota. A literatura é desencorajadora, mas os seguintes exemplos dão uma noção dos obstáculos e das aspirações da área: reparação de músculo cardíaco lesionado (ver Capítulo 22; Lovell e Mathur, 2011), reparação da degeneração da retina (Ong e da Cruz, 2012), acidente vascular encefálico (Banerjee *et al*., 2011) e substituição de células secretoras de insulina para o tratamento do diabetes melito tipo 1 (ver Capítulo 32; Voltarelli *et al*., 2007).

PERSPECTIVAS TERAPKUTICAS

Teoricamente, todos os processos descritos neste capítulo poderiam constituir alvos úteis para o desenvolvimento de novos medicamentos. A seguir, apresentamos uma lista das abordagens que são ou podem vir a ser promissoras.

MECANISMOS APOPTYTICOS

Os compostos que podem alterar a apoptose estão sendo intensamente investigados (Melnikova e Golden, 2004; MacFarlane, 2009). Podemos apenas esboçar algumas das abordagens mais importantes.

Os fármacos que promovem apoptose por mecanismos diversos foram anunciados como uma nova estratégia em potencial para o tratamento do câncer, e estão sendo ativamente estudados, embora, até então, nenhum deles tenha sido aprovado para uso clínico. As abordagens terapêuticas pró-apoptóticas potenciais precisam ter como alvo preciso o tecido lesado, a fim de evitar os riscos óbvios de lesar outros tecidos. Os exemplos incluem:

- Um composto antissenso contra Bcl-2 (**oblimersen**) está sendo testado para tratamento de leucemia linfocítica crônica
- **Obatoclax** e **Navitoclax** – pequenas moléculas inibidoras da ação de Bcl-2 – estão sendo testados para o tratamento de doenças hematológicas malignas. Para mais detalhes, ver MacFarlane (2009)
- A tecnologia de microRNA também poderia ser utilizada para promover apoptose (ver Figura 6.5)
- Anticorpos agonistas monoclonais para o ligante do receptor de morte TRAIL (p. ex., **lexatumumabe**) se encontram em ensaios clínicos para o tratamento contra tumores sólidos e linfomas (MacFarlane, 2009)
- Um fármaco inibidor de proteossomo, o **bortezomibe**, está disponível para o tratamento de alguns tipos selecionados de câncer. Esse fármaco causa acúmulo de Bax, uma proteína promotora de apoptose da família da Bcl-2 que atua inibindo a Bcl-2 antiapoptótica. O bortezomibe atua, em parte, inibindo a ação do NF-□B (ver Capítulo 3)
- Um dos genes mais específicos de câncer codifica um inibidor de caspase endógeno, a *survivina*. Esta ocorre em concentrações elevadas em certos tumores e, por isso, encontra-se, em ensaios clínicos (Giaccone e Rajan, 2009), uma pequena molécula supressora da survivina, com o objetivo de induzir o suicídio da célula cancerosa.

A inibição da apoptose pode prevenir ou tratar uma vasta gama de doenças degenerativas. Infelizmente, até o momento, o sucesso do desenvolvimento desses inibidores para uso clínico tem se mostrado ilusório, e vários se mostraram ineficazes. Atualmente, as áreas de interesse incluem:

- O bloqueio do receptor de morte PD-1 por um anticorpo (como o **nivolumabe**) é um novo caminho potencialmente promissor para o tratamento das infecções causadas pelo HIV, pelos vírus

da hepatite B e da hepatite C, assim como de outras infecções crônicas e alguns cânceres que expressam o ligante de PD-1 (Trivedi *et al*., 2015)

- Alguns inibidores de caspases estão sob investigação para o tratamento de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doenças hepáticas, transplante de órgãos e sepse. A **enricasana** está sendo testada em pacientes que necessitam de transplante de fígado

ANGIOGKNESE E METALOPROTEINASES

A busca por fármacos antiangiogênicos e inibidores de MPM clinicamente úteis é contínua, mas até o momento não houve sucesso. Atualmente, apenas um novo fármaco foi aprovado para uso no tratamento do câncer: o **bevacizumabe**, um anticorpo monoclonal que neutraliza o VEGF, que também é utilizado no tratamento de degeneração macular associada à idade, uma doença da retina ligada à excessiva proliferação de vasos sanguíneos locais.

REGULA3ГO DO CICLO CELULAR

Os principais reguladores positivos endógenos do ciclo celular são as cdk. Foram desenvolvidas diversas pequenas moléculas que inibem as cdk, tendo como alvo o local de ligação de ATP dessas quinases; um exemplo é o **flavopiridol**, atualmente em ensaios clínicos, que inibe todas as cdk, causando interrupção do ciclo celular; também promove apoptose, tem propriedades antiangiogênicas e pode induzir diferenciação (Dickson e Schwartz, 2009).

Alguns compostos afetam as vias ascendentes para a ativação de cdk e podem ter utilidade no tratamento contra o câncer. Bons exemplos são **perifosina** (embora, atualmente, seu futuro seja incerto) e **lovastatina** (um fármaco hipocolesterolêmico, ver Capítulo 24, que também pode apresentar propriedades anticâncer).

O **bortezomibe**, um composto boronatado, liga-se covalentemente ao proteossomo, inibindo a degradação de proteínas pró-apoptóticas. É

empregado no tratamento do mieloma múltiplo (ver Capítulo 57).

Entre os vários componentes da via de sinalização dos fatores de crescimento, os alvos de maior interesse têm sido os receptores de tirosinoquinase, a proteína Ras e as quinases citoplasmáticas. **Imatinibe**, **gefitinibe**, **lapatinibe**, **sunitinibe** e **erlotinibe** são inibidores de quinases recém-introduzidos no tratamento contra o câncer (ver Capítulo 57).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Ciclo celular e apoptose (geral)

Ashkenasi, A., 2002. Targeting death and decoy receptors of the tumour necrosis receptor superfamily. Nat. Rev. Cancer 2, 420–429. (*Excelente revisão, abrangente; bons diagramas*)

Aslan, J.E., Thomas, G., 2009. Death by committee: organellar trafficking and communication in apoptosis. Traffic 10, 1390–1404.

Barbato, C., Ruberti, F., Cogoni, C., 2009. Searching for MIND: microRNAs in neurodegenerative diseases. J. Biomed. Biotechnol. 2009, 871313.

Carleton, M., Cleary, M.C., Linsley, P.S., 2007. MicroRNAs and cell cycle regulation. Cell Cycle 6, 2127–2132. (*Descreve como microRNA específicos agem regulando os pontos de controle do ciclo celular*)

Cho, W.C., 2010. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. Int. J. Biochem. Cell Biol. 42, 1273–1281.

Christopher, A.F., Kaur, R.P., Kaur, G., Kaur, A., Gupta, V., Bansal, P., 2016. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. Perspectives Clin. Res. 7, 68–74.

Cummings, J., Ward, T., Ranson, M., Dive, C., 2004. Apoptosis pathway-targeted drugs – from the bench to the clinic. Biochim. Biophys. Acta 1705, 53–66. (*No contexto do desenvolvimento de fármacos com atividade anticâncer, boa revisão sobre proteínas Bcl-2, IAP, fatores de crescimento, inibidores de tirosinoquinase e ensaios com fármacos indutores de apoptose*)

Danial, N.N., Korsmeyer, S.J., 2004. Cell death: critical control points. Cell 116, 205–219. (*Revisão definitiva da biologia e controle da apoptose; inclui evidências obtidas em* C. elegans, Drosophila *e mamíferos*)

Dickson, M.A., Schwartz, G.K., 2009. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. Curr. Oncol. 16, 36–43. (*Discute fármacos cujo alvo é o ciclo celular e que tenham entrado em ensaios clínicos*)

Elmore, S., 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol. Pathol. 35, 495–516. (*Uma visão geral da apoptose, incluindo as alterações estruturais, a bioquímica e o papel da apoptose na saúde e na doença*)

Garzon, R., Calin, G.A., Croce, C.M., 2009. MicroRNAs in cancer. Annu. Rev. Med. 60, 167–179.

Giaccone, G., Rajan, A., 2009. Met amplification and HSP90 inhibitors. Cell Cycle 8, 2682.

Janssen, E.M., Droin, N.M., Lemmens, E.E., 2005. $CD4^+$ T-cell-help controls $CD4^+$ T cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. Nature 434, 88–92. (*O controle da expressão de TRAIL poderia explicar o papel das células T $CD4^+$ na função das células T $CD8^+$*)

Lynam-Lennon, N., Maher, S.M., Reynolds, J.V., 2009. The roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Biol. Rev. 84, 55–71. (*Revisão detalhada do papel dos microRNA na proliferação e morte celular, bem como seu potencial papel como oncogenes e genes supressores de tumor*)

MacFarlane, M., 2009. Cell death pathways – potential therapeutic targets. Xenobiotica 39, 616–624. (*Excelente revisão atualizada com uma tabela dos agentes que se encontram em ensaios clínicos iniciais*)

Melnikova, A., Golden, J., 2004. Apoptosis-targeting therapies. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 905–906. (*Uma visão panorâmica*)

Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., et al., 2012. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Prolif. 45, 487–498. (*Revisão muito abrangente abordando todos os tipos de morte celular programada em células cancerosas*)

Portt, L., Norman, G., Clapp, C., Greenwood, M., Greenwood, M.T., 2011. Anti-apoptosis and cell survival: a review. Biochim. Biophys. Acta 1813, 238–259. (*Revisão muito detalhada que aborda mecanismos pró e antiapoptóticos, bem como outros tipos de morte celular programada*)

Riedl, S.J., Salvesen, G.S., 2007. The apoptosome: signalling platform of cell death. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8, 405–413. (*Discute a formação do apoptossomo e a ativação de sua efetora, a caspase 9*)

Riedl, S.J., Shi, Y., 2004. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5, 897–905. (*Revisão sistemática*)

Satyanarayana, A., Kaldis, P., 2009. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. Oncogene 28, 2925–2939. (*Resume os resultados de experimentos com genes* knockout*, que apontam para a capacidade de a célula compensar a perda da maioria das ciclinas. Revisão interessante para aqueles que querem se aprofundar no assunto*)

Swanton, C., 2004. Cell-cycle targeted therapies. Lancet 5, 27–36. (*Revisão definitiva sobre as famílias de proteínas que controlam o ciclo celular, suas alterações na malignidade e seu potencial como alvos para novos fármacos*)

Tousoulis, D., Andreou, I., Tentolouris, C., et al., 2010. Comparative effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating levels of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol. 145, 438–443.

Trivedi, M.S., Hoffner, B., Winkelmann, J.L., Abbott, M.E., Hamid, O., Carvajal, R.D., 2015. Programmed death 1 immune checkpoint inhibitors. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 13, 858–868. (*Revisão que avalia o recente trabalho de reverter o esgotamento das células T*)

Wurdinger, T., Costa, F.F., 2007. Molecular therapy in the microRNA era. Pharmacogenomics J. 7, 297–304.

Wyllie, A.H., 2010. 'Where, O death, is thy sting?' A brief review of apoptosis biology. Mol. Neurobiol. 42, 4–9. (*Revisão curta e muito acessível de um dos primeiros estudiosos do tema. Altamente recomendada*)

Yang, B.F., Lu, Y.J., Wang, Z.G., 2009. MicroRNAs and apoptosis: implications in molecular therapy of human disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 36, 951–960. (*Revisão abrangente sobre os miRNA reguladores da apoptose e da morte celular por apoptose*)

Zha, Y., Blank, C., Gajewski, T.F., 2004. Negative regulation of T-cell function by PD-1. Crit. Rev. Immunol. 24, 229–237. (*Artigo sobre o equilíbrio entre sinalização estimulatória e inibitória e sua importância para a autotolerância e para a patogênese das doenças autoimunes*)

Zhou, L., Seo, K.H., Wong, H.K., Mi, Q.S., 2009. MicroRNAs and immune regulatory T cells. Int. Immunopharmacol. 9, 524–527.

Integrinas, matriz extracelular, metaloproteinases e angiogênese

Barczyk, M., Carracedo, S., Gullberg, D., 2010. Integrins. Cell Tissue Res. 339, 269–280.

Clark, I.M., Swingler, T.E., Sampieri, C.L., Edwards, D.R., 2008. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. Int. J. Biochem. Cell Biol. 40, 1362–1378.

Gialeli, C., Theocharis, A.D., Karamanos, N.K., 2011. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. FEBS J. 278, 16–27. (*Revisão um tanto desanimadora dos dados de ensaios clínicos com inibidores de MPM*)

Gahmberg, C.G., Fagerholm, S.C., Nurmi, S.M., et al., 2009. Regulation of integrin activity and signalling. Biochim. Biophys. Acta 1790, 431–444. (*Revisão rápida sobre o controle da sinalização celular mediada pelas integrinas*)

Jackson, H.W., Defamie, V., Waterhouse, P., Khokha, R., 2017. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. Nat. Rev. Cancer 17, 38–53. (*Revisão completa dos papéis dos TIMP, ADAM e MMP no câncer*)

Järveläinen, H., Sainio, A., Koulu, M., Wight, T.N., Penttinen, R., 2009. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. Pharmacol. Rev. 61, 198–223. (*Revisão abrangente sobre o papel da matriz extracelular [MEC] nos eventos celulares envolvidos na proliferação e na diferenciação, com uma discussão sobre a MEC como alvo em potencial para o desenvolvimento de novos fármacos*)

Marastoni, S., Ligresti, G., Lorenzon, E., Colombatti, A., Mongiat, M., 2008. Extracellular matrix: a matter of life and death. Connect. Tissue Res. 49, 203–206. (*Breve análise sobre a MEC e seu papel na sobrevivência, no crescimento e na proliferação celular*)

Rupérez, M., Rodrigues-Diez, R., Blanco-Colio, L.M., et al., 2007. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. Hypertension 50, 377–383.

Streuli, C.H., Akhtar, N., 2009. Signal co-operation between integrins and other receptor systems. Biochem. J. 418, 491–506. (*Lida com a interação de integrinas com fatores de crescimento para a regulação da angiogênese, sua inter-relação com a tirosinoquinase e com os receptores de citocinas*)

Verrecchia, F., Mauviel, A., 2007. Transforming growth factor-beta and fibrosis. World J. Gastroenterol. 13, 3056–3062.

Células-tronco, regeneração e reparo

Aldhous, P., 2008. How stem cell advances will transform medicine. New Scientist 2654, 40–43. (*Artigo claro e simples*)

Banerjee, S., Williamson, D., Habib, N., Gordon, M., Chataway, J., 2011. Human stem cell therapy in ischaemic stroke: a review. Age. Ageing 40, 7–13.

Burgess, R., 2016. Stem Cells: A Short Course. Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-118-43919-7.

Gaetani, R., Barile, L., Forte, E., et al., 2009. New perspectives to repair a broken heart. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 7, 91–107. (*Discute fontes de células cardiomiogênicas e seu potencial para doenças ou lesões do miocárdio*)

Kelc, R., Trapecar, M., Vogrin, M., Cencic, A., 2013. Skeletal muscle-derived cell cultures as potent models in regenerative medicine research. Muscle Nerve 47, 477–482.

Lovell, M.J., Mathur, A., 2011. Republished review: cardiac stem cell therapy: progress from the bench to bedside. Postgrad. Med. J. 87, 558–564. (*Revisão útil sobre o estado da terapia cardíaca com células-tronco, evidenciando os problemas, bem como seu potencial. Leitura fácil*)

Nature Reviews Drug Discovery, 2006. Vol. 5 (August) traz uma série de artigos sobre regeneração neural. (*Os artigos* "*destacam o recente progresso no conhecimento em níveis molecular, celular e de circuito das respostas a danos ao SNC de mamífero adulto, visando à compreensão do mecanismo que permitirá o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas*")

Nishikawa, S., Goldstein, R.A., Nierras, C.R., 2008. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 725–729. (*As células-tronco pluripotentes induzidas* [induced pluripotent stem cells, iPS] *são células humanas somáticas que foram reprogramadas para ser pluripotentes*)

Ong, J.M., da Cruz, L., 2012. A review and update on the current status of stem cell therapy and the retina. Br. Med. Bull. 102, 133–146. (*Revisão de leitura fácil*)

Rosenthal, N., 2003. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. N. Engl. J. Med. 349, 267–286. (*Artigo excelente, discute o problema da regeneração de tecidos e órgãos*)

Slack, J.M.W., 2014. Genes. A Very Short Introduction. Oxford University Press. ISBN: 9780199603381.

Voltarelli, J.C., Couri, C.E., Stracieri, A.B., et al., 2007. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 297, 1568–1576. (*Ensaio inicial bem-sucedido sobre o transplante de células-tronco*)

Zhang, X., Bendeck, M.P., Simmons, C.A., Santerre, J.P., 2017. Deriving vascular smooth muscle cells from mesenchymal stromal cells: evolving differentiation strategies and current understanding of their mechanisms. Biomaterials 145, 9–22.

Wilson, C., 2003. The regeneration game. New Scientist 179, 2414–2427. (*Artigo muito interessante sobre a possibilidade da regeneração de tecidos e órgãos em mamíferos*)

[1] Não é exatamente idêntico no caso das células-tronco, pois uma se diferencia e a outra permanece como indiferenciada.

[2] O principal trabalho diário do sistema imunológico é detectar e destruir células com instabilidade genética, que podem se tornar cancerígenas se não forem detectadas. Esta imunovigilância elimina milhares de células danificadas ou divididas incorretamente a cada dia. Por vezes, o sistema imunológico encontrará um corpo estranho, como um vírus ou uma bactéria, e, então, também "dará uma mãozinha" naquele trabalho por algum tempo.

[3] O termo é originalmente uma palavra grega que descreve a queda das folhas ou pétalas das plantas. Foi sugerido em 1972 pelo Professor James Cormack, do departamento de grego da Aberdeen University.

[4] Esta sequência de eventos garante que o ciclo celular prossiga apenas em uma direção, ou seja, não há objetivo em se dividir antes de fazer duas cópias idênticas do conjunto de cromossomos. Isso seria atrair problemas e doenças.

[5] Assim denominada porque mutações do gene *Rb* associam-se a retinoblastomas.

[6] IPMATC – todos os processos e ordens do ciclo celular são resumidos neste acrônimo para Interfase, Prófase, Metáfase, Anáfase, Telófase e Citocinese.

[7] Assim, p53 é o guardião do genoma, impedindo que quaisquer erros irreparáveis ou instabilidade genômica que ocorram em uma célula passem para as células-filhas. Outra célula saudável terá que intervir e substituir a célula destruída por p53. É melhor para um organismo matar células menos perfeitas do que manter erros que sejam passados para as gerações futuras – "as necessidades de muitos superam as necessidades de poucos", como diria Spock.

[8] Existem outras formas de morte celular programada (PCD; do inglês, *programmed cell death*), incluindo *autofagia* e *necrose programada ou necroptose* (termo que pode gerar confusão). Aqui, nosso foco é a apoptose, também conhecida como "PCD do tipo I".

[9] O fator de necrose tumoral foi inicialmente descoberto como sendo secretado por bactérias, uma vez que se sabia que os tumores infectados às vezes recuavam e eram curados. Descobriu-se que esse *fator de morte tumoral* “secretado por bactérias” era o TNF, liberado afinal pelos nossos macrófagos em resposta à infecção bacteriana. Um efeito colateral do TNF era matar o tumor, daí o seu nome. O TNF é também conhecido como *caquexina*, o agente responsável pela apoptose muscular e pela miopatia em pacientes com câncer.

[10] TRAIL é, obviamente, o acrônimo de *__t__umor necrosis factor-□-__r__elated __a__poptosis-__i__nducing __l__igand*. Ver em Janssen *et al*. (2005) uma discussão sobre a função do TRAIL. O PD-L1 (um ligante do receptor PD-1) é encontrado em todas as células hematopoéticas e em muitos outros tecidos.

[11] Outro freio dos mecanismos de morte celular é uma família de proteínas inibidoras de caspases denominadas IAP (*inhibitors of apoptosis proteins*).

[12] Da próxima vez que você se cortar, dê uma olhada na cicatriz exatamente 1 semana depois. Pode ser que todos os sinais da cicatriz tenham praticamente desaparecido. Esse impressionante processo biológico (sangramento, formação de cicatrizes, cicatrização de feridas) em 1 semana dá-se graças a fatores de crescimento da ferida que estimulam células-tronco epiteliais e endoteliais em ação para remodelar e combinar o que foi danificado – até mesmo para replicar uma impressão digital.

[13] A mitologia grega tem uma explicação para a regeneração hepática. Prometeu roubou de Zeus o segredo do fogo e o presenteou aos homens. Para puni-lo, Zeus o acorrentou a um rochedo no Cáucaso e, diariamente, uma águia bicava sua carne e devorava uma grande porção de seu fígado. Entretanto, durante a noite, ele se regenerava e, pela manhã, estava novamente inteiro. O mito não diz se, após saciar-se, a águia deixava aqueles 25% necessários; por sua vez, a regeneração descrita na lenda tem uma velocidade exageradamente rápida – um fígado de rato requer 2 semanas ou mais para recobrar o tamanho original após uma hepatectomia de 66%.

[14] Células-tronco miossatélites bovinas têm sido usadas para cultivar hambúrgueres em laboratório (uma alternativa levemente vegetariana). O

fato de um hambúrguer poder custar cerca de £250.000 significa que apenas os jogadores de futebol profissionais podem comprá-los por enquanto.

7 Mecanismos Celulares | Defesa do Hospedeiro

CONSIDERA3XES GERAIS

Todas as pessoas já passaram por um episódio inflamatório em algum momento da vida, motivo pelo qual estão familiarizadas com os sintomas característicos de rubor, intumescimento, calor, dor e perda da função no local da lesão, por vezes acompanhada de febre e mal-estar. Os mediadores inflamatórios são considerados à parte, nos Capítulos 18 e 19; aqui nos centramo nos componentes celulares envolvidos na resposta de defesa do hospedeiro, explicando a estrutura básica desse crucial e sofisticado mecanismo. A compreensão dessas respostas celulares e de suas funções fornece a base essencial que permite o entendimento das ações dos fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores – uma das principais classes de agentes terapêuticos com múltiplas aplicacões clínicas (ver Capítulo 27).

INTRODU3ГO

Todas as criaturas vivas vêm à luz em um mundo que impõe desafios constantes a seu bem-estar e sobrevivência. A evolução nos tem provido de sistemas homeostáticos para a manutenção de um ambiente interno estável diante das variações das temperaturas externas e das flutuações de suprimento de alimento e água. Do mesmo modo, a evolução fornece mecanismos para combater a ameaça sempre presente da infecção, bem

como promover a cicatrização e a restauração da função normal no caso de eventos lesivos. Nos mamíferos, essa função é auxiliada pelos sistemas imunes *inato* e *adquirido* (ou *adaptativo*). Esses sistemas trabalham em conjunto com uma variedade de mediadores e mecanismos que, quando implantados coletivamente, dão origem ao que chamamos de *resposta inflamatória*. Em geral, essa resposta atua no sentido de nos proteger, embora ocasionalmente apresente falhas, levando a um espectro de doenças autoimunes e inflamatórias que requerem terapia medicamentosa para restaurar a ordem.

Por conseguinte, as principais funções dessa resposta inflamatória do hospedeiro são *defesa* e *reparação* – em outras palavras, nada menos que a biossegurança e a sobrevivência do organismo em andamento. A imunodeficiência decorrente, por exemplo, de causas genéticas (p. ex., *deficiência de adesão de leucócitos*), infecção por organismos como HIV, exposição excessiva a radiação ou fármacos imunossupressores é, em geral, uma condição com risco à vida.

Assim como os sistemas de segurança aeroportuária no mundo material, o corpo tem os equivalentes celulares e moleculares de guardas, verificações de identidade, sistemas de alarme e uma rede de comunicação com a qual convocar o *back-up* quando necessário. Também tem acesso a um banco de dados surpreendente que armazena detalhes moleculares precisos de intrusos ilegais anteriores e os impede de retornar. Essa resposta do hospedeiro tem dois componentes principais, que trabalham lado a lado. Estas são:

- Resposta *inata*, “não adaptativa”. Esta desenvolveu-se cedo na evolução e está presente em praticamente todos os organismos. De fato, algumas das principais famílias de genes de mamíferos e outros componentes foram primeiramente identificadas em plantas e insetos. Essa é a primeira linha de defesa
- Resposta imune *adaptativa*. Trata-se de uma resposta que apareceu bem mais tarde em termos evolucionários, sendo encontrada apenas nos vertebrados. Fornece a base física para nossa “memória” imunológica e constitui a segunda, e extremamente eficaz, linha de defesa.

Resposta inflamatória 

- A resposta inflamatória ocorre nos tecidos após lesão ou exposição a um patógeno ou outra substância nociva
- Em geral, contém dois componentes: uma resposta inata não adaptativa e uma resposta imunológica adaptativa (adquirida ou específica)
- Tais reações são geralmente protetoras, embora passem a ser deletérias quando se desenrolam de maneira inadequada
- O resultado normal da resposta é a cura, com ou sem formação de cicatriz. De modo alternativo, mediante a persistência da causa subjacente, o resultado é uma inflamação crônica
- Um número significativo de doenças que requerem tratamento farmacológico envolve inflamação. Para entender a ação e o uso dos fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores, é necessário compreender a reação inflamatória.

RESPOSTA IMUNE INATA

Os tecidos epiteliais da mucosa, que estão expostos ao ambiente externo, secretam constantemente proteínas antibacterianas, como as *defensinas*, em conjunto com um tipo de imunoglobulina “para todos os fins”, a (Ig)A, em uma espécie de estratégia defensiva de prevenção. No entanto, em outros lugares, a resposta inata é imediatamente ativada depois de uma infecção ou dano.[1]

RECONHECIMENTO DO PADRΓO

Uma das funções mais importantes de qualquer sistema de segurança é a habilidade de se estabelecer a identidade. Como um organismo decide se uma célula ou molécula perdida é um *bom* cidadão ou um intruso indesejado e potencialmente perigoso? No caso da resposta inata, isso é feito por meio de uma rede de *receptores de reconhecimento de padrão* (PRR; do inglês,

pattern recognition receptors). Esses receptores reconhecem *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMP; do inglês, *pathogen-associated molecular patterns*), produtos comuns oriundos de bactérias, fungos, parasitos e vírus que não podem se modificar prontamente de modo a escapar da detecção. Esses receptores incluem os acoplados à proteína G, como a família FPR (receptor de formilpeptídio), que reconhece os peptídios N-formilados característicos de síntese proteica bacteriana (e também liberados a partir da mitocôndria lesada); e receptores citoplasmáticos, como os *receptores NOD-símiles* (***n**ucleotide-binding **o**ligomerization **d**omain-like receptors*) – uma ampla família de proteínas intracelulares capazes de reconhecer os fragmentos de proteoglicanos bacterianos, bem como várias outras famílias de moléculas.

Resposta imune inata 

- A resposta inata ocorre imediatamente após lesão ou infecção. Abrange elementos vasculares e celulares. Os mediadores gerados pelas células ou a partir do plasma modificam e regulam a magnitude da resposta
- Utilizando receptores *Toll* e outros receptores de reconhecimento, as células-sentinela existentes nos tecidos do organismo, como macrófagos, mastócitos e células dendríticas, detectam os padrões moleculares associados a patógenos específicos. Esse reconhecimento desencadeia a liberação de citocinas, particularmente a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α, bem como várias quimiocinas
- A IL-1 e o TNF-α atuam sobre as células endoteliais venulares pós-capilares locais, causando:
- Vasodilatação e exsudação de líquido
- Expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares
- O exsudato contém cascatas de enzimas que geram bradicinina (a partir do cininogênio), além de C5a e C3a (a partir do complemento). A ativação do complemento lisa bactérias
- Os fragmentos C5a e C3a estimulam os mastócitos a liberarem histamina, e esta dilata as arteríolas locais
- O dano tecidual e as citocinas induzem liberação de prostaglandinas (PG)I_2 e E_2 (vasodilatadoras), além de leucotrieno (LT)B_4 (uma quimiotaxina)
- As citocinas estimulam a síntese do vasodilatador óxido nítrico, que, por sua vez, aumenta a permeabilidade vascular
- Ao utilizar moléculas de adesão, os leucócitos rolam, aderem e, por fim, migram através do endotélio vascular ativado, seguindo rumo à localização do patógeno (atraídos por quimiocinas, IL-8, C5a e LTB_4), onde ocorrem fagocitose e destruição bacteriana (*killing*) do agressor

Entre os PRR mais estudados, estão os *receptores Toll-like* (ou *Toll-símiles*) (TLR: ver Jimenez *et al*., 2016, para uma revisão recente). O gene *Toll*[2] foi identificado pela primeira vez na *Drosophila*, na metade da década de 1990. Genes análogos logo foram encontrados em vertebrados e rapidamente estabeleceu-se que, sendo uma família, esses genes tinham a função primária de detectar componentes altamente conservados nos patógenos, bem como sinalizar sua presença aos dois ramos do sistema imunológico.

Os seres humanos têm um repertório de 10 TLR, mas alguns outros animais têm mais. Estruturalmente, eles são glicoproteínas transmembranares pertencentes à família de *receptores de tirosinoquinase* (ver Capítulo 3). Filogeneticamente, são altamente conservados. Os TLR são codificados em genes distintos no DNA do hospedeiro, ao contrário dos receptores de antígenos das células T e B, que se desenvolvem e se alteram ao longo da vida, dotando cada clone de linfócitos de um receptor estruturalmente único (ver adiante). A Tabela 7.1 traz uma lista do que, até o presente, se identificou acerca desses receptores e dos principais produtos patogênicos reconhecidos. Existem dois tipos principais de TLR, localizados, respectivamente, na superfície celular e nos endossomos. Em geral, esse último tipo reconhece RNA/DNA de patógenos (provavelmente porque são encontrados nos fagossomos), enquanto o outro reconhece componentes distintos do patógeno, como material da parede celular, endotoxina etc. Alguns TLR também reconhecem *padrões moleculares associados a danos* (DAMP; do inglês, *damage associated molecular patterns*), substâncias liberadas quando as células do hospedeiro são danificadas (p. ex., proteínas de choque térmico), proporcionando, assim, uma maneira adicional de monitorar danos internos.

É um mistério molecular como uma única família de receptores pode reconhecer um espectro tão amplo de substâncias químicas diferentes. Alguns atuam em conjunto (p. ex., TLR 1, 2 e 6), em outros casos, resolvem o problema recrutando proteínas "acessórias" adicionais que modulam as suas propriedades de ligação (p. ex., TLR 4). Quando ativados, os receptores *Toll* sofrem dimerização e dão início a vias de sinalização complexas, que, por sua vez, ativam os genes codificadores de proteínas e os fatores cruciais para o desenvolvimento ou modulação da resposta inflamatória. Muitos desses fatores são discutidos mais adiante. De forma notável do ponto de

vista farmacológico, o TLR 7 também reconhece certos compostos antivirais sintéticos, como as *imidazolquinolonas*. É provável que a capacidade desses fármacos em provocar a ativação do TLR fundamente sua eficácia clínica (ver Capítulo 53).

Os TLR estão estrategicamente localizados nas “células-sentinela”, que, provavelmente, entram mais cedo em contato com os patógenos. As células-sentinela incluem os *macrófagos*, os *mastócitos* e (fundamentalmente) as *células dendríticas*, especialmente abundantes na pele e em outras interfaces exterior-interior, bem como algumas *células do epitélio intestinal* que estão expostas a patógenos da comida. Foram observados defeitos genéticos no sistema TLR. Isso pode levar à incapacidade para montar uma resposta defensiva efetiva do hospedeiro ou, por vezes, a uma resposta inflamatória constitutivamente ativa.

Após destacar o modo como os patógenos “não próprios” (*non-self*) são detectados pelo sistema imune inato, passaremos à descrição dos eventos que se seguem ao “disparo do alarme”.

Respostas ao padrro de reconhecimento

■ Eventos vasculares

A interação de um PAMP com TLR desencadeia a resposta das células-sentinela, produzindo uma gama de polipeptídios pró-inflamatórios denominados *citocinas*, incluindo o *fator de necrose tumoral (TNF)*-α e a *interleucina (IL)-1*. A maturação e o processamento da IL-1 (e algumas outras citocinas) são controlados por *inflamossomos*, complexos intracelulares multiproteicos que variam de acordo com o tipo de estímulo inflamatório. Desse modo, o inflamossomo inicia uma resposta inflamatória organizada, de forma precisa, apropriada à situação (ver Yang *et al*., 2015, para uma visão geral recente).

Seja como consequência direta da lesão tecidual ou no seguimento da estimulação de citocinas, são liberados também mediadores inflamatórios de baixo peso molecular (como as prostanglandinas e a histamina). Eles atuam nas células do endotélio vascular das vênulas pós-capilares, induzindo a expressão de *moléculas de adesão* na superfície íntima e aumento da

permeabilidade vascular (que permite que as células do sistema imunológico passem do sangue para o tecido afetado).

Tabela 7.1 **Família de receptores *Toll-like* (TLR) humanos de reconhecimento de padrões (PRR).**

PRR	Patógeno ou produto endógeno reconhecido	Ligante	Locais de expressão	Localização
TLR 2 (em geral com atuação conjunta com **TLR 1, TLR 6** e possivelmente **TLR 10**)	Bactérias (Gm pos) *Mycoplasma* Parasitos Leveduras Células hospedeiras danificadas	Lipoproteínas Ácido lipoteicoico Âncoras GPI Carboidratos da parede celular Proteínas de choque térmico	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Linfócitos B Mastócitos	Superfície
TLR 4[a]	Bactérias (Gm neg) Vírus Células hospedeiras danificadas	Lipopolissacarídios Algumas proteínas virais Proteínas de choque térmico Fibrinogênio Ácido hialurônico	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Mastócitos Epitélio intestinal	
TLR 5	Bactérias	Flagelina	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Epitélio intestinal	

TLR 3	Vírus	dsRNA viral	Células dendríticas Linfócitos B	Intracelular (endossomal)
TLR 7	Vírus	ssRNA viral Algumas substâncias sintéticas	Monócitos/macrófagos	
TLR 8	Vírus	ssRNA viral	Mastócitos	
TLR 9	Bactérias	Componente bacteriano com CpG DNA bacteriano DNA próprio	Linfócitos B	

[a]Opera em conjunto com MD-2 (antígeno linfocitário 96, uma proteína de ligação a lipopolissacarídios).

CpG DNA, dinucleotídeo CG não metilado; *Gm neg/pos*, gram-negativo/positivo (bactérias); *GPI*, proteínas de ancoragem de glicosilfosfatidilinositol; *ssRNA*, RNA de cadeia simples; *dsRNA*, RNA de cadeia dupla.

Os leucócitos aderem às células endoteliais por meio de interações das suas *integrinas* de superfície com as moléculas de adesão presentes nas células endoteliais, e essa interação possibilita seu fluxo através da microcirculação. Os leucócitos estão, assim, capacitados para migrar para fora dos vasos, atraídos pelas *quimiotaxinas* produzidas pelos próprios microrganismos ou como resultado de sua interação com os tecidos. As *quimiocinas* polipeptídicas liberadas durante a ativação dos TLR desempenham importante papel nesse evento (as citocinas e quimiocinas são consideradas separadamente no Capítulo 19).

Os eventos vasculares iniciais incluem a dilatação de pe-quenas arteríolas, com consequente aumento do fluxo sanguíneo. Em seguida, o fluxo sanguíneo é retardado (ocorrendo, por fim, estase), e há aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares, permitindo a exsudação de líquidos. Essa vasodilatação é induzida por mediadores, incluindo histamina,

prostaglandina (PG)E_2 e PGI_2 (prostaciclina), liberados pelas células lesionadas, sendo que alguns atuam em conjunto com as citocinas, a fim de aumentar a permeabilidade vascular.

O exsudato resultante contém componentes para quatro cascatas enzimáticas proteolíticas: o *sistema do complemento*, o *sistema da coagulação*, o *sistema fibrinolítico* e o *sistema de cininas* (Figura 7.1). Os componentes dessas cascatas são proteases inativas que são ativadas por clivagem, de tal modo que cada componente ativado ativa o componente seguinte da cascata.

▼ O *sistema do complemento* é constituído de nove elementos principais, denominados C1 a C9. A ativação da cascata é iniciada por substâncias derivadas de microrganismos, como paredes de células de levedura ou endotoxinas. Essa via de ativação é denominada *via alternativa* (ver Figura 7.1), em oposição à *via clássica*, que é discutida mais adiante. Um dos principais eventos é a quebra enzimática de C3, dando origem a vários peptídios. Um desses peptídios, *C3a* (denominado *anafilatoxina*), estimula os mastócitos a secretarem mais mediadores químicos e também pode estimular diretamente a musculatura lisa. O peptídio *C3b* (chamado *opsonina*) fixa-se à superfície dos microrganismos e facilita sua ingestão pelos fagócitos. O peptídio *C5a*, gerado enzimaticamente a partir de C5, também induz a liberação de mediadores a partir de mastócitos e exerce potente ação quimiotáxica e ativadora sobre os leucócitos.

Os componentes finais da sequência, que são os mediadores derivados do complemento (C5 a C9), coalescem para formar um *complexo de ataque à membrana*. Este pode se ligar a certas membranas bacterianas e provocam sua lise. O complemento, portanto, pode mediar a destruição de bactérias invasoras ou lesionar parasitos pluricelulares, embora, às vezes, cause lesão ao próprio hospedeiro. As principais enzimas das cascatas da

coagulação e fibrinolítica, trombina e plasmina, respectivamente, também são capazes de ativar a cascata ao promover hidrólise de C3, como fazem as enzimas liberadas pelos leucócitos.

O *sistema de coagulação* e o *sistema fibrinolítico* são descritos no Capítulo 25. O fator XII é ativado em XIIa (p. ex., pelo colágeno), e a fibrina, produto final depositado durante a interação hospedeiro-patógeno, também serve para limitar a extensão da infecção. A trombina está adicionalmente envolvida na ativação do sistema das cininas (ver Figura 7.1) e, de maneira indireta, do sistema fibrinolítico (ver Capítulo 25).

O *sistema das cininas* é outra cascata de enzimas importante na inflamação. Diversos mediadores pró-inflamatórios e pró-álgicos são gerados nesse sistema, em particular a bradicinina (ver Figura 7.1).

Finalmente, o exsudato drena através dos vasos linfáticos para linfonodos locais ou tecido linfoide, onde os produtos do microrganismo invasor desencadeiam a fase adaptativa da resposta.

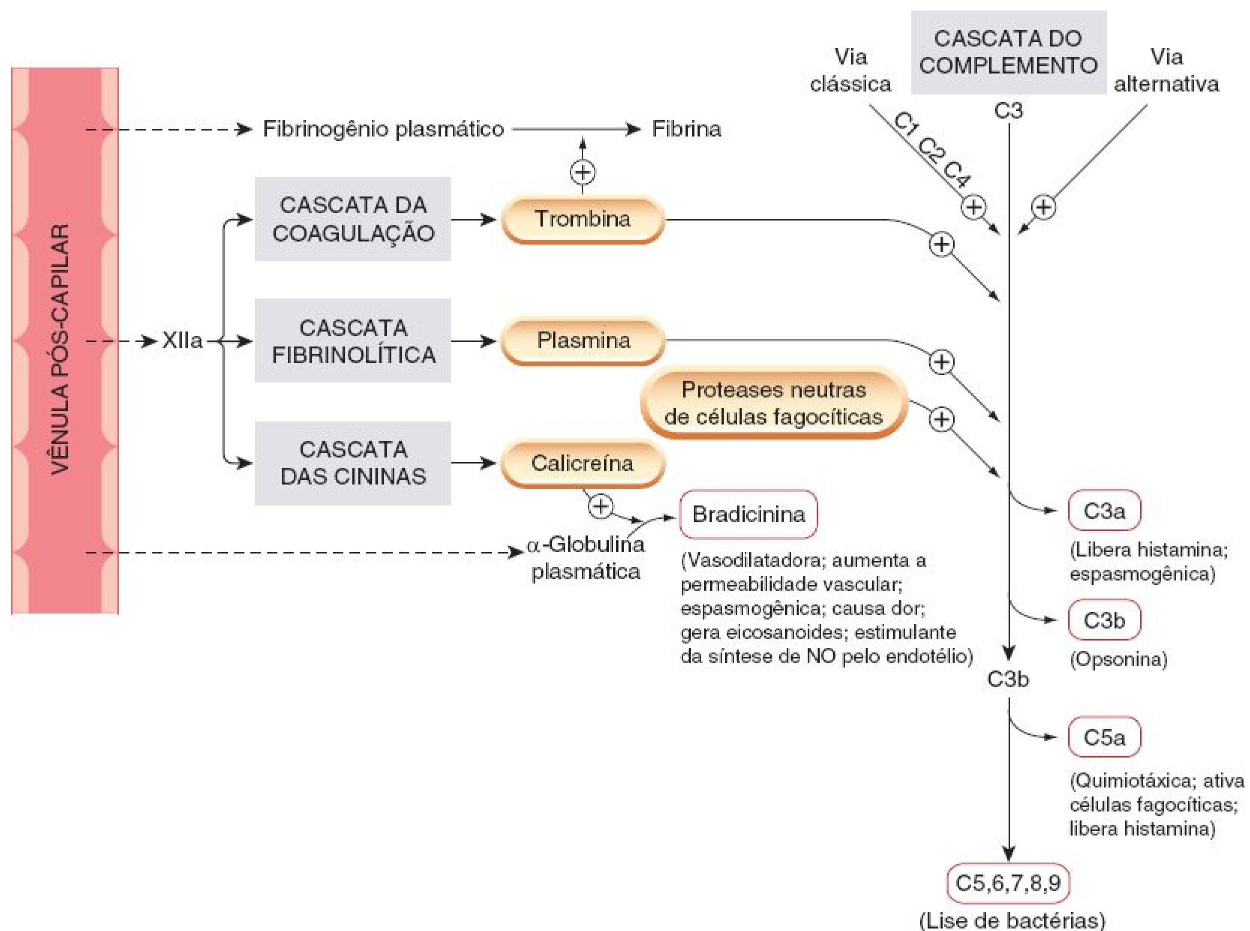


Figura 7.1 Quatro cascatas enzimáticas são ativadas quando o plasma extravasa para dentro dos tecidos em decorrência da aumentada permeabilidade vascular na inflamação. Os fatores causadores de exsudação estão representados na Figura 7.2. Os mediadores gerados são indicados nos *retângulos com borda vermelha*. Os componentes do complemento são indicados como C1, C2 etc. A plasmina, quando se forma, tende a aumentar a formação de cininas e a inibir a cascata de coagulação. XIIa, fator XIIa, ver texto. (Adaptada de Dale, M.M., Foreman, J.C., Fan, T-P. (eds), 1994. Textbook of Immunopharmacology. 3rd ed. Blackwell Scientific, Oxford.)

■ Eventos celulares

Entre as células envolvidas na inflamação, algumas (p. ex., células endoteliais vasculares, mastócitos, células dendríticas e macrófagos teciduais) estão presentes nos tecidos normais, enquanto outras são células

ativamente móveis (p. ex., leucócitos) e ganham acesso a partir do sangue circulante.

Leucócitos polimorfonucleares

Os neutrófilos polimorfonucleares, as "tropas de choque" da inflamação, são os primeiros leucócitos do sangue a entrarem no tecido inflamado ou danificado (Figura 7.2). O processo todo é coreografado com habilidade: sob observação direta, é possível ver os neutrófilos inicialmente *rolando* ao longo do endotélio ativado; em seguida, a ele *aderem* e, por fim, *migram* para fora do vaso sanguíneo, entrando no espaço extravascular. Esse processo é regulado pela ativação sucessiva de diferentes famílias de moléculas de adesão (*selectinas*, *moléculas de adesão intercelular* [ICAM; do inglês, *intercellular adhesion molecules*] e *integrinas*) no endotélio inflamado, as quais se ancoram nos respectivos *contraligantes* no neutrófilo, capturando-o à medida que rola pela superfície, estabilizando sua interação com as células endoteliais e capacitando-o a migrar para fora do vaso (através do uso de outra molécula de adesão denominada *PECAM* [do inglês, ***p****latelet* ***e****ndothelium* ***a****dhesion* ***m****olecule*]). O neutrófilo, então, é atraído até o patógeno invasor pela ação de substâncias químicas denominadas *quimiotaxinas*, algumas das quais (como o tripeptídio formil-Met-Leu-Fen) são liberadas pelo microrganismo, enquanto outras, como a C5a, são produzidas localmente ou, em alguns casos, liberadas (p. ex., quimiocinas, entre as quais a IL-8) por células próximas, como os macrófagos.

Os neutrófilos são capazes de internalizar, matar e digerir os microrganismos. Assim como os eosinófilos, contêm receptores de superfície para C3b, que atua como uma *opsonina*, estabelecendo uma ligação entre o neutrófilo e a bactéria invasora (uma ligação ainda mais eficaz pode ser construída por intermédio de anticorpos). Os neutrófilos matam microrganismos internalizando-os em vacúolos internos. Uma enzima NADPH oxidase na superfície dos leucócitos regula o transporte de íons de tal forma que o pH do vacúolo normalmente ácido é aumentado, podendo ocorrer uma digestão enzimática otimizada do organismo por proteases neutras. Os radicais de oxigênio tóxicos também são produzidos por essa enzima, mas acredita-se agora que estes sejam menos importantes na morte microbiana (Segal, 2016). No entanto, se o neutrófilo for indevidamente ativado, essas armas bioquímicas podem ser usadas de modo

inadvertido nos tecidos do hospedeiro, causando danos. Quando os neutrófilos esgotam o seu potencial, sofrem apoptose e são eliminados por macrófagos fagocíticos. É essa massa de neutrófilos vivos e apoptóticos que constitui o “pus”.

Mastócitos

Por ser uma importante “célula-sentinela” que expressa TLR, o mastócito também possui receptores de superfície para IgE e para as *anafilatoxinas* C3a e C5a. Os ligantes desses receptores desencadeiam a liberação de mediadores, assim como o faz um dano físico direto. Uma das principais substâncias liberadas é a *histamina*; outros mediadores incluem *heparina*, *leucotrienos*, *PGD_2*, *fator ativador de plaquetas (PAF)*, *fator de crescimento de nervos* e algumas *interleucinas* e proteases. Os mastócitos, em raras ocasiões, contêm pequenas quantidades de citocinas pré-formadas, as quais podem ser instantaneamente liberadas (por exocitose mediada por Ca^{2+}, ver Capítulo 4) ao serem estimuladas. Isso os torna extremamente eficazes como agentes desencadeadores da resposta inflamatória.

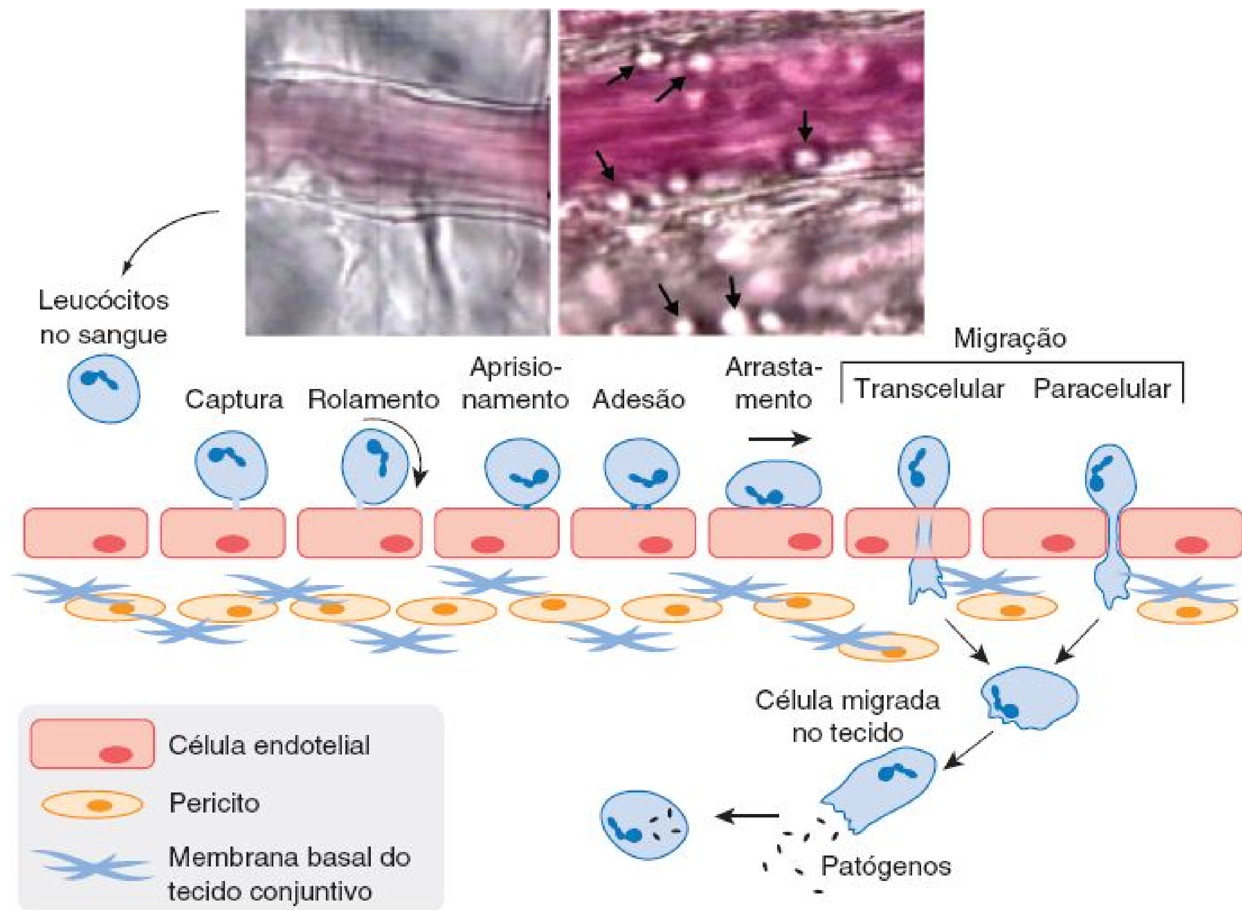


Figura 7.2 **Diagrama simplificado dos eventos que culminam na migração dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) em uma reação inflamatória aguda local.** Em resposta à ativação dos receptores de reconhecimento de padrões, os macrófagos teciduais liberam as citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)-α. As citocinas atuam nas células endoteliais das vênulas pós-capilares, provocando a exsudação de fluidos e a expressão de fatores de adesão que reconhecem contraligantes nos neutrófilos veiculados pelo sangue. Os neutrófilos livres na circulação sanguínea são inicialmente "capturados" por *seletinas* nas células endoteliais ativadas. Em seguida, rolam ao longo do endotélio até serem aprisionados pela ação das *integrinas* e aderirem à parede do vaso. As células ativadas, em seguida, se arrastam ao longo do endotélio até encontrarem um lugar apropriado para a transmigração. Em pequena parte dos casos, os neutrófilos conseguem se mover mesmo através das células endoteliais (*transmigração transcelular*), mas eles principalmente migram através das junções entre as células endoteliais (*transmigração paracelular*). Depois são recrutadas mais moléculas de adesão para guiar a célula pelos espaços. As células migratórias também necessitam migrar através dos espaços da

camada de pericitos (células contráteis) que circundam as vênulas, e da membrana basal (constituída por tecido conjuntivo). Gradientes quimiotáticos, formados pela liberação de substâncias do patógeno, guiam a célula até seu alvo, onde esta pode matar ou fagocitar o invasor. De forma característica, os neutrófilos morrem depois desse evento e, nesse caso, entram em apoptose e são fagocitados pelos macrófagos, terminando o evento da inflamação. *Detalhe:* fotomicrografia da microcirculação normal e não inflamada do mesentério do rato (*imagem à esquerda*) e após um período de inflamação (*imagem à direita*). As setas indicam os neutrófilos aderindo ao epitélio, bem como alguns que já transmigraram. (Diagrama modificado de Nourshargh *et al.*, 2010. Imagem cortesia de Drs. S. Yazid, G. Leoni e D. Cooper.)

Monócitos/macrófagos

Os monócitos seguem os polimorfos para dentro das lesões inflamatórias depois de um atraso temporal (por vezes, até de várias horas). A adesão ao endotélio e a migração pelo tecido seguem um padrão similar de ligação de molécula adesiva ao observado com os neutrófilos, embora a quimiotaxia dos monócitos envolva quimiocinas adicionais, como MCP-1[3] (que, de forma suficientemente razoável, significa ***m**onocyte **c**hemoattractant **p**rotein-1* [proteína quimiotáxica para monócitos-1]) e RANTES (que, de forma bastante *injustificada*, representa ***r**egulated on **a**ctivation **n**ormal **T** cell **e**xpressed and **s**ecreted* [regulada sob ativação e expressa e secretada pela célula T normal]: aqui a nomenclatura imunológica se superou!).

Uma vez nos tecidos, os monócitos sanguíneos se diferenciam em *macrófagos*.[4] A célula recém-diferenciada pode adquirir um *fenótipo M1* ou *M2*, dependendo dos tipos de citocinas que secreta. Em geral, o fenótipo M1 é considerado pró-inflamatório, enquanto o fenótipo M2 provavelmente está mais envolvido na reparação e na cura dos tecidos (embora essa distinção simplista seja atualmente objeto de debate: ver Martinez e Gordon, 2014). Os macrófagos têm, de fato, uma notável gama de capacidades, sendo não só muito versáteis em suas funções, como também os melhores em muitas delas.

A ativação dos TLR monócitos/macrófagos estimula a síntese e a liberação de quimiocinas e outras citocinas que atuam sobre as células endoteliais vasculares, atraem outros leucócitos para o local e produzem as manifestações sistêmicas da resposta inflamatória, como a febre (muitos desses mediadores inflamatórios têm propriedades pirogênicas). Os

macrófagos internalizam debris teciduais e células mortas, bem como fagocitam e destroem a maioria (mas infelizmente nem todos) dos microrganismos. Os macrófagos também desempenham importante papel na *apresentação de antígenos*. Quando estimulados por glicocorticoides, os macrófagos também secretam *anexina-1* (um potente polipeptídio anti-inflamatório; ver Capítulo 34), que controla o desenvolvimento da reação inflamatória local, ajudando a limitar qualquer dano colateral.

Células dendríticas

Estas células estão presentes em numerosos tecidos, especialmente auxiliando barreiras funcionais (p. ex., a pele, onde, às vezes, são referidas como *células de Langerhans*, em homenagem a seu descobridor). Trata-se de uma "célula-sentinela" importante, capaz de detectar a presença de patógenos e, ao ser assim ativada, migrar para os tecidos linfoides, onde desempenha papel crucial na apresentação de antígenos.

Eosinófilos

Essas células apresentam capacidades semelhantes às do neutrófilo, mas, assim como os mastócitos, também são "armadas" com uma bateria de substâncias armazenadas em seus grânulos. Estes, ao serem liberados, matam os parasitos pluricelulares (p. ex., helmintos). Tais substâncias incluem a *proteína catiônica eosinofílica*, uma enzima *peroxidase*, a *proteína básica principal eosinofílica* e uma *neurotoxina*. O eosinófilo é considerado por muitos uma célula de importância fundamental na patogênese da fase tardia da asma, onde se sugere que as proteínas granulares secretadas causem lesão do epitélio bronquiolar (ver Figura 29.4).

Basófilos

Em diversos aspectos, os basófilos se parecem com os mastócitos. Exceto em algumas doenças inflamatórias, como as infecções virais e as doenças mieloproliferativas, o conteúdo de basófilos nos tecidos é normalmente desprezível, sendo que, no indivíduo sadio, essas células correspondem a apenas < 0,1% dos leucócitos circulantes.

Células endoteliais vasculares

Atualmente, sabe-se que as células do endotélio vascular (ver Capítulos 23 e 24), originalmente consideradas células de revestimento passivas, têm participação ativa na inflamação. As células endoteliais das pequenas arteríolas secretam óxido nítrico (NO), promovendo o relaxamento da musculatura lisa subjacente (ver Capítulo 21), vasodilatação e aumento do aporte de plasma e células sanguíneas para a área inflamada. As células endoteliais das vênulas pós-capilares regulam a exsudação de plasma e, assim, o aporte de mediadores derivados do plasma (Figura 7.1). As células endoteliais vasculares expressam diversas moléculas de adesão (moléculas das famílias ICAM e selectinas; Figura 7.2), bem como uma variedade de receptores, entre os quais aqueles para histamina, acetilcolina e IL-1. Além do NO, essas células sintetizam e liberam os agentes vasodilatadores PGI_2 e PGE_2, o vasoconstritor endotelina, o ativador de plasminogênio, o PAF e diversas citocinas. As células endoteliais também participam da angiogênese que ocorre na fase de resolução da inflamação, durante a inflamação crônica e no câncer (ver Capítulos 6, 7 e 57).

Plaquetas

As plaquetas estão envolvidas principalmente na coagulação e nos fenômenos trombóticos (ver Capítulo 25), mas também tomam parte na inflamação. Contêm receptores de baixa afinidade para IgE, e podem contribuir para a ocorrência da primeira fase da asma alérgica (ver Figura 29.1). Além de gerarem tromboxano $(TX)A_2$ e PAF, são capazes de produzir radicais livres e proteínas catiônicas pró-inflamatórias. O fator de crescimento derivado de plaquetas contribui para os processos de reparo que se seguem às respostas inflamatórias ou às lesões nos vasos sanguíneos.

Células natural killer

As células *natural killer* (NK) constituem um tipo de linfócito especializado. Em uma inversão incomum do conceito de receptor, as células NK matam seus alvos (p. ex., células infectadas por vírus ou células tumorais) que não contêm ligantes para seus próprios receptores inibitórios. Tais ligantes são conhecidos como moléculas do *complexo de histocompatibilidade principal* (MHC; do inglês, *major histocompatibility complex*), e quaisquer células em que tais moléculas estejam ausentes tornam-se alvo do ataque das células

NK. Essa estratégia é às vezes chamada de “estratégia da mamãe peru”.[5] As proteínas do MHC são expressas na superfície da maioria das células do hospedeiro e, em termos simples, são específicas para cada indivíduo. Desse modo, ao reconhecê-las, as células NK conseguem evitar lesar às células do seu hospedeiro. As células NK apresentam outras funções: são equipadas com receptores para Fc e, na presença de anticorpos dirigidos contra uma célula-alvo, podem matar essa célula por citotoxicidade dependente de anticorpos.

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

A resposta adaptativa fornece a base celular para a “memória imunológica”. Proporciona uma defesa mais poderosa do que a conferida pela resposta inata, além de ser altamente específica para o patógeno invasor. Neste capítulo, é feito um esboço simplificado com ênfase nos aspectos relevantes para compreender a ação dos fármacos; para uma abordagem mais detalhada, consulte os livros listados na seção Referências e Leitura Complementar, no final deste capítulo.

As principais células são os *linfócitos*,[6] os quais são células de sobrevida prolongada que derivam de células precursoras localizadas na medula óssea. Após serem liberados no sangue, os linfócitos amadurecem e passam a residir nos tecidos linfoides, como os linfonodos e o baço. Nesses locais, estão preparados para detectar, interceptar e identificar proteínas estranhas que lhes são apresentadas pelas *células apresentadoras de antígenos* (APC; do inglês, *antigen presenting cells*), como macrófagos ou células dendríticas. Os três grupos principais de linfócitos são:

- *Células B*, cuja maturação ocorre na medula óssea. São responsáveis pela produção de anticorpos (a resposta imune *humoral*)
- *Células T*, cuja maturação ocorre no timo. São importantes na fase de indução da resposta imune e nas reações imunológicas mediadas por células
- *Células NK*, que, na verdade, fazem parte do sistema inato. São ativadas por *interferonas* e liberam grânulos citotóxicos que

destroem as células-alvo identificadas como “estranhas” ou anormais.

▼ A Figura 7.3 mostra como essas células surgem. As APC ingerem e processam os antígenos *(A–D)* e apresentam fragmentos às células T CD4 *naive* em conjunto com as moléculas MHC classe II, ou às células T CD8 *naive* em conjunto com as moléculas MHC classe I, ativando-as. As células T $CD4^+$ ativadas sintetizam e expressam receptores de IL-2 e liberam essa citosina, que estimula as células por ação autócrina, originando a geração e produção de células T-*helper* zero (Th0). As citocinas autócrinas (p. ex., IL-4) causam diferenciação de algumas células Th0 para originar células Th2, que são responsáveis pelo desenvolvimento de respostas imunes mediadas por anticorpos. Essas células Th2 (e por vezes Th1) cooperam e ativam células B para proliferar e, por fim, dar origem a células B de memória (MB) e células plasmáticas (P), que segregam anticorpos. As células T que auxiliam as células B dessa maneira são referidas como células T_{FH} (auxiliares foliculares). A estimulação adicional por citocinas autócrinas (p. ex., IL-2,6) causa proliferação de células Th0 para originar células Th1, Th17 ou iTreg. As células Th1 e Th17 secretam citocinas que ativam os macrófagos (responsáveis por algumas reações imunes mediadas por células). As iTreg (Treg indutíveis derivadas de precursores Th0) e a nTreg (células Treg de ocorrência natural maturadas no timo) restringem e inibem o desenvolvimento da resposta imune, prevenindo, assim, a autoimunidade e a ativação imunológica excessiva. As células T $CD8^+$ ativadas *(E)* também sintetizam e expressam receptores de IL-2 e liberam IL-2, que estimulam as células por ação autócrina a proliferar e dar origem a células T citotóxicas (TC). Estas podem matar células infectadas por vírus. A IL-2 segregada por

células $CD4^+$ também desempenha um papel na estimulação das células $CD8^+$ para proliferar. Observe que a “fase efetora” descrita anteriormente se refere à ação “protetora” da resposta imune. Quando a resposta é inadequadamente implantada – como nas condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide – o componente Th1/Th17 da resposta imune é dominante e os macrófagos ativados liberam IL-1 e TNF-α, que, por sua vez, desencadeiam a liberação das quimiocinas e citocinas inflamatórias, que desempenham papel importante na patologia da doença.

Os linfócitos T e B expressam receptores específicos para antígenos que reconhecem e reagem virtualmente com todas as proteínas e todos os polissacarídios estranhos que provavelmente serão encontrados no decorrer da vida. Esse repertório de receptores é gerado de maneira aleatória e também pode reconhecer proteínas “próprias”, além dos antígenos estranhos, com resultados devastadores. Entretanto, a *tolerância* aos antígenos próprios é adquirida durante a vida fetal, por meio da deleção apoptótica dos clones de células T no timo que reconhecem os tecidos do próprio hospedeiro. As células dendríticas e os macrófagos envolvidos na resposta imune inata também desempenham papel relevante na prevenção das reações imunes prejudiciais direcionadas contra as próprias células do hospedeiro.

A resposta imune adaptativa ocorre em duas fases: *fase de indução* e *fase efetora*.

FASE DE INDU3ГO

Na fase de indução, o antígeno é “apresentado” às células T nos linfonodos pelos macrófagos ou por grandes células dendríticas. Esse antígeno pode constituir parte de um patógeno invasor (p. ex., a cobertura de uma bactéria) ou pode ser liberado por um organismo desses (p. ex., uma toxina bacteriana), além de atuar como uma vacina, um agente ambiental tal como o pólen, uma picada de inseto, um alimento ou uma substância experimentalmente introduzida para estudar a resposta imune (p. ex., injeção de albumina de ovo em cobaia). As APC ingerem e “processam”

proteoliticamente o antígeno e, uma vez alcançados os linfonodos locais, “apresentam” os fragmentos em sua superfície aos linfócitos, em combinação com diversas moléculas do *MHC*. Este é seguido de interações complexas dessas células T com as células B e outras células T (Figura 7.4). Dois tipos de linfócitos “atendem” às APC. Em geral, esses linfócitos são distinguidos pela presença de receptores *CD4* ou *CD8* em sua superfície. Esses *correceptores* cooperam com os principais receptores antígeno-específicos no reconhecimento antigênico. Macrófagos também contêm proteínas CD4 de superfície.

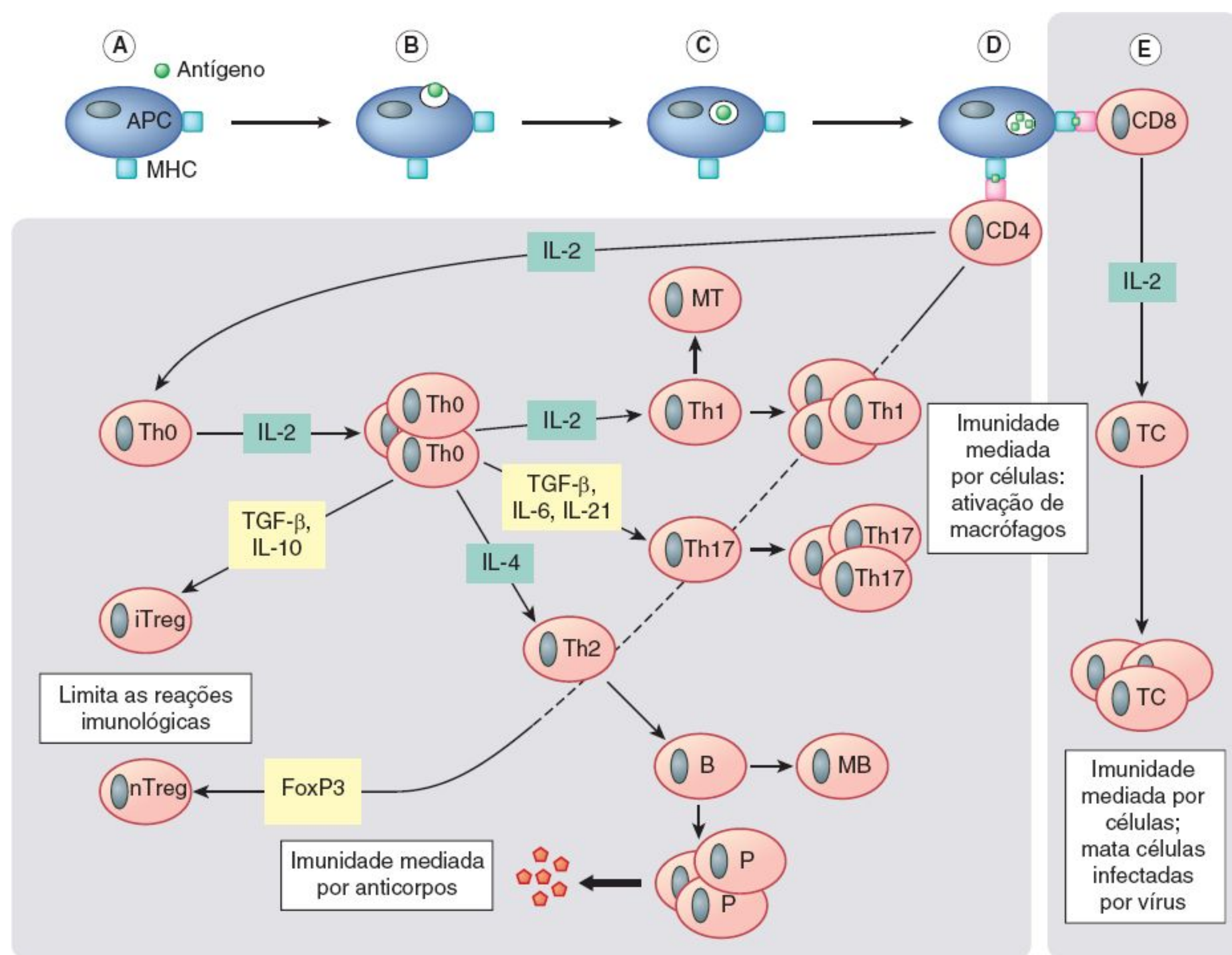


Figura 7.3 **Diagrama simplificado representando as fases indutora e efetora da ativação linfocitária.** Ver o texto para mais detalhes. *MT*, célula T de memória; *MB*, célula B de memória; *TC*, célula T citotóxica; *P*, células plasmáticas; *Treg*, célula T reguladora.

Resposta adaptativa 

- A resposta imunológica adaptativa (específica, adquirida) potencializa a eficácia das respostas inatas. Apresenta duas fases: fase de indução e fase efetora. Esta última contém componentes (i) mediados por anticorpos e (ii) mediados por células
- Na *fase de indução*, ocorre a apresentação de antígenos para as células T *naive* que expressam correceptores CD4 ou CD8. Como resultado, desencadeia-se a seguinte proliferação:
  – As células T CD8 se desenvolvem em células T citotóxicas, capazes de matar células infectadas por vírus
  – As células T auxiliares (Th ou T-*helper*) CD4 são estimuladas por diferentes citocinas a se desenvolverem em células Th1, Th2, Th17 ou Treg
  – As células *Th1* se desenvolvem em células liberadoras de citocinas ativadoras de macrófagos; estes, por sua vez, aliados às células T citotóxicas, controlam as respostas mediadas por células
  – As células *Th2* controlam as respostas mediadas por anticorpos por meio da estimulação da proliferação das células B, originando os plasmócitos secretores de anticorpos e as células de memória
  – As células *Th17* são semelhantes às células Th1 e desempenham papel importante em algumas doenças humanas, como, por exemplo, artrite reumatoide
  – As células *Treg* restringem o desenvolvimento da resposta imune
- A fase efetora utiliza as respostas mediadas por anticorpos e por células
- Os anticorpos conferem:
  – Ativação mais seletiva do complemento
  – Fagocitose de patógenos mais eficaz
  – Fixação mais eficiente a parasitos pluricelulares, facilitando sua destruição
  – Neutralização direta de alguns vírus e toxinas bacterianas

- A resposta mediada por células fornece:
  - Células T citotóxicas $CD8^+$, capazes de matar as células infectadas por vírus
  - Células T $CD4^+$ secretoras de citocinas, que capacitam os macrófagos a destruírem patógenos intracelulares, como o bacilo da tuberculose
  - Células de memória, que são condicionadas a reagir rapidamente a um antígeno conhecido
  - Ajudam na ativação das células B
- Reações imunes que se desenvolvem de maneira inadequada são denominadas *reações de hipersensibilidade*
- Empregam-se fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores quando as respostas inflamatória e/ou imune protetoras normais fogem de controle.

Os dois tipos de linfócitos envolvidos na resposta adaptativa são:

- Linfócitos Th $CD4^+$ não comprometidos (*naive*), ou células precursoras de T *helper* (Thp), associadas a moléculas do MHC de classe II (ver Figura 7.4)
- Linfócitos T $CD8^+$ *naive* associados a moléculas do MHC de classe I.[7]

A ativação de uma célula T por uma APC requer a passagem de vários sinais de "identificação" e "autenticação" entre ambas as células, nessa "sinapse imunológica" (ver Figura 7.4; Medzhitov e Janeway, 2000). Após a ativação, as células T tanto geram IL-2 como adquirem receptores de IL-2. A IL-2 apresenta ação *autócrina*,[8] estimulando a proliferação e originando um clone de células T denominadas células *Th0*. Essas células, dependendo do microambiente de citocinas prevalentes, dão origem a diferentes subgrupos de células auxiliares armadas. Tais "células auxiliares" são classificadas em quatro tipos principais, e cada tipo gera um perfil de citocinas característico, conta com um perfil de marcadores de superfície exclusivo e desempenha diferentes papéis na doença. Essas características estão resumidas na Tabela 7.2. Alguns potentes fármacos anti-inflamatórios bloqueiam o receptor de IL-2, prevenindo, assim, a proliferação linfocitária (ver Capítulo 27).

O conhecimento da relação existente entre os subgrupos de células T, seus respectivos perfis de citocinas e as condições patológicas pode ser usado para manipular as respostas imunes, com a finalidade de prevenir e tratar doenças. Atualmente, existem numerosos modelos experimentais em que a modulação do equilíbrio Th1/Th2 com as citocinas recombinantes ou antagonistas de citocinas altera o desfecho da doença.

FASE EFETORA

Na fase efetora, os linfócitos B e T se diferenciam tanto em *plasmócitos* como em *células de memória*. As células B plasmáticas produzem anticorpos específicos que, embora sejam eficazes no líquido extracelular, são incapazes de neutralizar patógenos junto às células. Os mecanismos imunológicos mediados pela célula T sobrepujam esse problema ao ativar os macrófagos ou destruir diretamente as células do hospedeiro infectadas por vírus. As *células de memória* antígeno-sensíveis são formadas quando o clone de linfócitos programados para responder ao antígeno é amplamente expandido após o primeiro contato com o microrganismo. Conferem maior rapidez e eficácia à resposta por exposição subsequente ao mesmo antígeno. Em certos casos, essa resposta é tão rápida e eficiente que, após a exposição, o patógeno jamais consegue recuperar uma posição segura. Os procedimentos de vacinação e imunização fazem uso desse fenômeno inestimável.

Resposta mediada por anticorpos (humoral)

Existem cinco classes principais de anticorpos – IgG, IgM, IgE, IgA e IgD – que diferem entre si quanto a certos aspectos estruturais. São todas *gamaglobulinas* (imunoglobulinas), que tanto reconhecem e interagem de forma específica com os antígenos (proteínas ou polissacarídios estranhos ao hospedeiro) quanto ativam um ou mais componentes dos sistemas de defesa do hospedeiro.

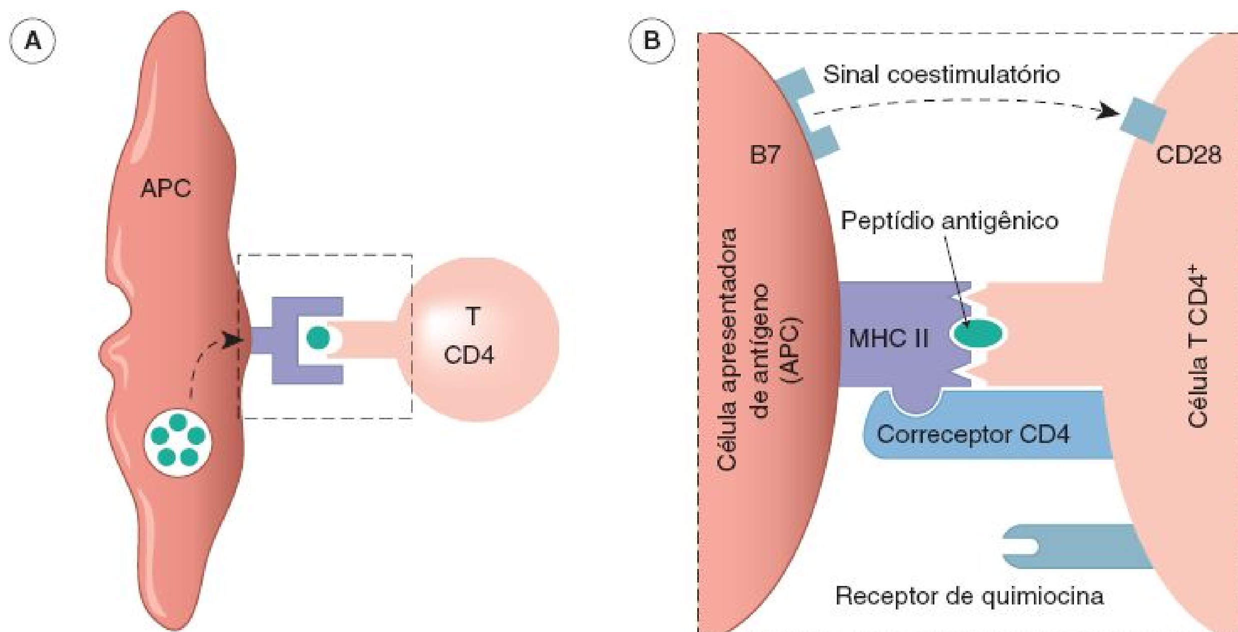


Figura 7.4 **Ativação de uma célula T por uma célula apresentadora de antígeno (APC). A.** A APC encontra uma proteína estranha e a processa proteoliticamente em fragmentos peptídicos. O processo de ativação, então, se desenrola em três estágios. (i) Interação do complexo constituído pelos fragmentos peptídicos de antígeno derivado do patógeno com a molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, e o receptor antígeno-específico presente na célula T. **B.** (ii) Interação do correceptor CD4 expresso na célula T com uma molécula de MHC presente na APC. (iii) A proteína B7 na superfície da célula APC se liga ao CD28 na célula T, gerando um sinal coestimulatório. O correceptor CD4, aliado a um receptor para quimiocina da célula T, constitui os principais pontos de ligação para o vírus HIV (ver Figura 53.3).

Tabela 7.2 **Subgrupos de linfócitos, respectivos papéis na defesa do hospedeiro e na relação com doenças inflamatórias.**

Subgrupo	Citocina estimuladora	Principal papel na resposta adaptativa	Principais citocinas produzidas	Papel na doença
Th0	IL-2	Células precursoras para nova diferenciação	–	–
Th1	IL-2	“Imunidade mediada por	IFN-γ, IL-2 e TNF-	Diabetes melito

		células" * As citocinas liberadas por essas células: ativam macrófagos para fagocitose e destruição de microrganismos, e destruição de células tumorais; conduzem a proliferação e a maturação do clone em *células T citotóxicas* que matam as células hospedeiras infectadas por vírus; de forma recíproca, inibem a maturação de células Th2	α	dependente de insulina (ver Capítulo 32), esclerose múltipla, úlcera péptica induzida por *Helicobacter pylori* (ver Capítulo 31), anemia aplásica (ver Capítulo 26) e artrite reumatoide (ver Capítulo 27). Rejeição de aloenxerto
Th2	IL-4	"Imunidade humoral" * As citocinas liberadas por essas células: estimulam as células B a proliferar e amadurecer em plasmócitos produtores de anticorpos; intensificam a diferenciação e a ativação de eosinófilos; e inibem, de forma recíproca, as funções Th1/Th17. Por esse motivo, são muitas vezes consideradas como tendo uma ação predominantemente anti-inflamatória	IL-4, IL-5, TGF-β□□□□-□□□□□□□□-□□	Asma (ver Capítulo 29) e alergia. A progressão da AIDS está associada à perda de células Th1 e é favorecida pelas respostas Th2
Th17	TGF-β, IL-6 e IL-21	Tipo especializado de célula Th1	IL-17	Resposta à infecção, respostas imunes órgão-específicas e na patogênese de doenças como

				artrite reumatoide e esclerose múltipla
Treg[a]	IL-10 e TGF-β ou FOX P3 Amadurecida no timo	Restrição da resposta imune, prevenindo a autoimunidade e reduzindo respostas inflamatórias potencialmente lesivas	IL-10 e TGF-β	A falha desse mecanismo pode provocar inflamação exacerbada

[a]Duas populações são comumente encontradas: células Treg indutíveis (iTreg) e Treg naturais (nTreg).

IFN, interferona; *IL*, interleucina; *TGF*, fator de crescimento transformador (*transforming growth factor*); *TNF*, fator de necrose tumoral.

▼ Um anticorpo é uma molécula de proteína em forma de Y (ver Capítulo 5), na qual os braços do Y (o fragmento de ligação ao antígeno [do inglês, ***a**ntigen **b**inding **f**ragment*] – porção *Fab*) incluem um local de reconhecimento variável para antígenos específicos, e o pé invariável do Y (a porção Fc "constante") ativa as defesas do hospedeiro. As células B, responsáveis pela produção de anticorpos, reconhecem as moléculas estranhas por intermédio dos receptores de superfície, que são similares à imunoglobulina finalmente produzida por todo o clone dessas células B. Os mamíferos abrigam um vasto número de clones de células B que produzem diferentes anticorpos com pontos de reconhecimento para os diferentes antígenos.

A indução das respostas mediadas por anticorpos varia de acordo com o tipo de antígeno. Para a maioria dos antígenos, em geral, é necessário haver um processo de cooperação entre as células Th2 e B para que a resposta seja produzida. As células B também podem apresentar antígenos às células T, as quais, em resposta, liberam citocinas atuantes ainda sobre as próprias células B. Os glicocorticoides anti-inflamatórios (ver Capítulos 27 e 34) e o fármaco imunossupressor **ciclosporina** (ver Capítulo 27) afetam os eventos

moleculares cruciais para a indução. Os fármacos imunossupressores citotóxicos (ver Capítulo 27) inibem a proliferação tanto das células B como das T. Os eicosanoides participam do controle desses processos, uma vez que as prostaglandinas da série E podem inibir a proliferação linfocitária, provavelmente por inibição da liberação de IL-2.

Como você já pode ter concluído, a capacidade de produzir anticorpos tem valor significativo para a sobrevivência. Crianças nascidas sem essa capacidade[9] sofrem infecções de repetição, como pneumonia, infecções cutâneas e tonsilites. Antes do advento dos antibióticos, essas crianças morriam no início da infância, sendo que, até hoje, elas necessitam de uma terapia de reposição regular com imunoglobulinas. Além de sua capacidade de neutralizar os patógenos, os anticorpos conseguem potencializar a eficácia e a especificidade das reações de defesa do hospedeiro de diversas formas.

■ Anticorpos e complemento

A formação do complexo antígeno-anticorpo expõe um local de ligação para o complemento no domínio Fc. Essa ligação ativa a sequência do complemento e determina a série de efeitos biológicos resultantes (ver Figura 7.1). Essa via para ativação de C3 (*via clássica*) fornece uma via especialmente seletiva de ativação do complemento em resposta a um patógeno em particular, pois a reação antígeno-anticorpo iniciada não só constitui um evento de reconhecimento altamente específico como também ocorre em íntima associação ao patógeno. A propriedade lítica do complemento pode ser empregada no aspecto terapêutico: anticorpos monoclonais (mAb; do inglês, *monoclonal antibodies*) e complemento podem ser empregados em associação para livrar a medula óssea de células cancerosas, complementando a quimioterapia ou a radioterapia (ver Capítulo 57).

■ Anticorpos e fagocitose de bactérias

Quando os anticorpos se ligam aos respectivos antígenos presentes nos microrganismos por meio de suas porções Fab, o domínio Fc é exposto. As células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores de

superfície para essas porções Fc projetadas, os quais atuam como uma ligação altamente específica entre o microrganismo e o fagócito.

■ Anticorpos e citotoxicidade celular

Em alguns casos, a exemplo dos vermes parasitos, o invasor pode ser grande demais para ser ingerido pelos fagócitos. As moléculas de anticorpo podem estabelecer uma ligação entre o parasito e os leucócitos do hospedeiro (nesse caso, os eosinófilos), que, então, se tornam capazes de danificar ou destruir o parasito. As células NK, aliadas aos receptores Fc, também podem matar as células-alvo recobertas com anticorpos (exemplificando a *citotoxicidade celular dependente de anticorpos*, ADCC).

■ Anticorpos e mastуcitos ou basуfilos

Os mastócitos e os basófilos contêm receptores para IgE, que é uma forma particular de anticorpo com capacidade de ligação ("fixação") às membranas dessas células. Quando o anticorpo fixo na célula reage com um antígeno, um conjunto inteiro de mediadores farmacologicamente ativos é secretado. Essa reação bastante complexa é observada com frequência em todo o reino animal e provavelmente é de valor para a sobrevivência do hospedeiro. Mesmo diante dessa constatação, seu significado biológico preciso não está completamente esclarecido, embora se admita que sua importância possa estar associada à atividade do eosinófilo na defesa contra os vermes parasitos. Quando indevidamente desencadeada por substâncias que não propriamente causam danos ao hospedeiro, é envolvida em certos tipos de reação alérgica, parecendo contribuir mais para a doença do que para a sobrevivência no mundo moderno.

Resposta imune mediada por cйlulas

As células T citotóxicas (derivadas das células T $CD8^+$) e as células Th1 (secretoras de citocinas) inflamatórias são atraídas para os pontos inflamatórios de modo semelhante aos neutrófilos e macrófagos, e estão envolvidas nas respostas mediadas por células (ver Figura 7.3).

■ Cйlulas T citotуxicas

As células T citotóxicas armadas destroem os microrganismos intracelulares, como os vírus. Quando um vírus infecta uma célula de mamífero, a resultante resposta defensiva produz dois aspectos. A primeira etapa consiste na expressão de peptídios de superfície celular derivados do patógeno, em associação com moléculas do MHC. A segunda etapa é o reconhecimento do complexo peptídio-MHC por receptores específicos presentes nas células T citotóxicas ($CD8^+$) (a Figura 7.4 mostra um processo semelhante envolvendo a célula T $CD4^+$). As células T citotóxicas, então, destroem as células infectadas por vírus ao programá-las para sofrer apoptose. Para que o patógeno seja destruído, às vezes é necessária a cooperação dos macrófagos.

■ Cŭlulas Th1 $CD4^+$ ativadoras de macryfagos

Após serem ingeridos, alguns patógenos (p. ex., *Mycobacteria*, *Listeria*) sobrevivem e, na verdade, multiplicam-se no interior dos macrófagos. As células Th1 $CD4^+$ armadas liberam citocinas que ativam os macrófagos para destruir os patógenos intracelulares. As células Th1 também recrutam macrófagos, liberando citocinas que atuam sobre as células do endotélio vascular (p. ex., TNF-α), bem como quimiocinas (p. ex., *fator quimiotáxico de macrófagos-1; MCP-1*) que atraem os macrófagos para os pontos de infecção.

Um complexo formado por peptídios derivados do microrganismo e das moléculas de MHC é expresso na superfície do macrófago, sendo reconhecido pelas células Th1 secretoras de citocinas. Em seguida, essas células Th1 geram citocinas que capacitam os macrófagos a empreenderem seus mecanismos de destruição. Os macrófagos ativados (com ou sem patógenos intracelulares) constituem verdadeiras fábricas de produção de mediadores químicos, podendo gerar e secretar não só inúmeras citocinas, como também metabólitos tóxicos do oxigênio e proteases neutras capazes de matar os organismos extracelulares (p. ex., *Pneumocystis jiroveci* e helmintos), componentes do complemento, eicosanoides, NO, um fator estimulador de fibroblastos, pirogênios e o "fator tecidual", que inicia a via extrínseca da cascata de coagulação (ver Capítulo 25), além de vários outros fatores de coagulação. A reação mediada por células é a principal responsável pela rejeição de aloenxertos. Os macrófagos também são

importantes na coordenação dos processos de reparo que devem ocorrer para permitir a resolução da inflamação.

A resposta imunológica específica mediada por células ou humoral se sobrepõe às reações vasculares e celulares inatas inespecíficas já descritas, tornando-as não só acentuadamente mais eficazes, como também significativamente mais seletivas para determinados patógenos em particular.

Os eventos gerais das reações inflamatórias e de hipersensibilidade anteriormente especificados variam em alguns tecidos. Por exemplo, na inflamação das vias respiratórias que ocorre na asma, os eosinófilos e os neuropeptídios desempenham um papel especialmente importante (ver Capítulo 29). Na inflamação do SNC, a infiltração de neutrófilos é menor, e o influxo de monócitos é retardado, possivelmente devido à falta de expressão das moléculas de adesão no endotélio vascular do sistema nervoso central (SNC), bem como à deficiente geração de quimiocinas. Sabe-se, há muito tempo, que alguns tecidos – parênquima do SNC, câmara anterior do olho e testículos – são *locais imunologicamente protegidos*, no sentido de que um antígeno introduzido diretamente não provoca uma reação imune (esse aspecto poderia ser bastante desvantajoso para o hospedeiro).[10] Contudo, a introdução de um antígeno já presente no parênquima do SNC em qualquer outra parte do organismo irá desencadear o desenvolvimento de respostas imunes/inflamatórias no SNC.

RESPOSTAS SISTKMICAS NA INFLAMA3ГO

Além das alterações locais ocorridas em uma área inflamatória, com frequência há mais manifestações sistêmicas gerais da doença inflamatória. Normalmente, estas podem incluir febre, aumento da concentração de leucócitos no sangue e liberação de *proteínas de fase aguda* a partir do fígado. Tais proteínas incluem proteína C reativa, α_2-macroglobulina, fibrinogênio, α_1-antitripsina, amiloide A sérico e alguns componentes do complemento. Ao mesmo tempo que a função de muitos desses componentes ainda é discutível, muitos parecem apresentar algumas ações antimicrobianas. A proteína C reativa, por exemplo, liga-se a alguns microrganismos, e o complexo resultante ativa o complemento. Outras proteínas removem o ferro (um nutriente essencial aos organismos

invasores) ou bloqueiam as proteases, talvez protegendo o hospedeiro contra os piores excessos da resposta inflamatória.

PAPEL DO SISTEMA NERVOSO NA INFLAMA3ГO

Nos últimos anos, tornou-se claro que o sistema nervoso central, o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso periférico desempenham importante papel na regulação da resposta inflamatória. Essa regulação se dá em vários níveis:

- *Sistema neuroendócrino*. O hormônio adenocorticotrófico (ACTH), liberado a partir da glândula adeno-hipófise em resposta ao ritmo circadiano endógeno, promove a liberação de cortisol a partir das glândulas suprarrenais. Esse hormônio desempenha papel crucial na regulação da função imunológica em todos os níveis, o que justifica o uso de fármacos glicocorticoides no tratamento da doença inflamatória. Esse tópico é explorado na íntegra nos Capítulos 27 e 34
- *SNC*. De maneira notável, existem citocinas (p. ex., IL-1) capazes de sinalizar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória diretamente ao cérebro, por intermédio de receptores localizados no nervo vago. Essa sinalização pode gerar um “reflexo inflamatório” e desencadear a ativação da via colinérgica anti-inflamatória. Discussões interessantes sobre esse assunto estão em Tracey (2002) e Sternberg (2006)
- *Sistema nervoso autônomo*. Ambos os sistemas, simpático e parassimpático, podem modular o desenvolvimento de uma resposta inflamatória. Em linhas gerais, esses sistemas exercem influências anti-inflamatórias. Receptores para norepinefrina e acetilcolina são encontrados nos macrófagos e em diversas células envolvidas na resposta imune, embora as origens desses ligantes não sejam claras. Os receptores opioides também são encontrados em células inflamatórias e têm, igualmente,

múltiplos efeitos em muitos aspectos da resposta inflamatória (Liang *et al*., 2016)

- *Neurônios sensoriais periféricos*. Alguns neurônios sensoriais liberam neuropeptídios inflamatórios mediante estimulação adequada. Esses neurônios são aferentes delicados (fibras capsaicino-sensíveis de tipo C e Aδ; ver Capítulo 43) dotados de receptores específicos em suas terminações periféricas. As cininas, a 5-hidroxitriptamina (5-HT) e outros mediadores químicos gerados durante a inflamação atuam nesses receptores e estimulam a liberação de neuropeptídios, tais como taquicininas (neurocinina A, substância P) e o peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP; do inglês, *calcitonin gene-related peptide*), que apresentam ações pró-inflamatórias e álgicas. Os neuropeptídios são considerados novamente no Capítulo 19.

RESPOSTAS INFLAMATYRIAS E IMUNOLYGICAS INDESEJADAS

A resposta imunológica precisa manter um equilíbrio delicado. De acordo com uma corrente de pensamento, um sistema imune à prova de infecções seria uma possibilidade, mas custaria caro ao hospedeiro. Diante de vários milhões de potenciais pontos antigênicos existentes no hospedeiro, um sistema "superimune" desse tipo seria mil vezes mais propenso a atacar o próprio hospedeiro e desencadear *doenças autoimunes*. Não é incomum encontrar pacientes nos quais a exposição a substâncias normalmente inócuas, como pólen ou amendoim, inadvertidamente ativa o sistema imunológico. Quando isso acontece, a própria inflamação resultante inflige autolesão, seja de forma aguda, como, por exemplo, na anafilaxia, seja de modo crônico como, por exemplo, na asma ou na artrite reumatoide. Em qualquer caso, pode haver necessidade de se instituir uma terapia anti-inflamatória ou imunossupressora.

▼ As respostas imunes indesejadas, denominadas reações *alérgicas* ou *de hipersensibilidade*, são geralmente classificadas em quatro tipos.

■ Hipersensibilidade de tipo I

▼ A hipersensibilidade de tipo I (com frequência conhecida simplesmente como "alergia"), também chamada *hipersensibilidade imediata* ou *anafilática,* ocorre em indivíduos cuja resposta predominante ao antígeno é do tipo Th2, em vez de Th1. Em tais indivíduos, substâncias que não são inerentemente nocivas (p. ex., grãos de pólen, ácaros presentes na poeira doméstica, certos alimentos ou fármacos, pelos de animais, entre outros) induzem a produção de anticorpos do tipo IgE.[11] Esses anticorpos fixam-se aos mastócitos residentes nos pulmões, bem como aos eosinófilos. Um contato subsequente com a substância problemática provoca liberação de histamina, PAF, eicosanoides e citocinas. Os efeitos podem ficar restritos ao nariz (febre do feno), à árvore brônquica (fase inicial da asma), à pele (urticária) ou ao trato gastrintestinal. Em alguns casos, a reação é mais generalizada e produz *choque anafilático*, que pode ser uma condição grave envolvendo risco de morte. Alguns efeitos indesejados importantes incluem as respostas de hipersensibilidade anafilática (ver Capítulo 58).

■ Hipersensibilidade de tipo II

▼ A hipersensibilidade de tipo II, também chamada *hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpo*, ocorre quando os mecanismos anteriormente destacados são dirigidos contra células do hospedeiro que são (ou aparentam ser) estranhas. Exemplificando, células ou proteínas do hospedeiro

modificadas pela ação de fármacos às vezes são confundidas pelo sistema imunológico com organismos estranhos, evocando a formação de anticorpos. A reação antígeno-anticorpo desencadeia a ativação do complemento (e suas sequelas), além de induzir o ataque das células NK. Esse mecanismo está envolvido na modificação, induzida por certos fármacos, de neutrófilos, levando à *agranulocitose* (ver Capítulo 57), ou de plaquetas, com consequente *púrpura trombocitopênica* (ver Capítulo 25). Essas reações de tipo II também estão implicadas em alguns tipos de *tireoidite autoimune* (p. ex., *doença de Hashimoto*; ver Capítulo 35).

■ Hipersensibilidade de tipo III

▼ A hipersensibilidade de tipo III, também chamada *hipersensibilidade mediada por complexo*, ocorre quando anticorpos reagem com antígenos *solúveis*. Os complexos antígeno-anticorpo podem ativar o complemento ou fixar-se nos mastócitos, estimulando a liberação de mediadores inflamatórios.

Um exemplo experimental desse tipo de hipersensibilidade é a *reação de Arthus*, que ocorre se uma proteína estranha for injetada SC em um coelho ou cobaia que apresente altas concentrações séricas preexistentes de anticorpos. No intervalo de 3 a 8 h, o local de injeção se torna avermelhado e inchado, porque os complexos antígeno-anticorpo precipitam-se nos pequenos vasos sanguíneos e ativam o complemento. Os neutrófilos são atraídos e ativados (pelo fragmento C5a), gerando espécies reativas de oxigênio e secretando enzimas.

Os mastócitos também são estimulados pelo C3a a liberar mediadores. O dano causado por esse processo está envolvido na *doença do soro*. Essa doença ocorre quando o antígeno

persiste no sangue após a sensibilização e provoca uma reação grave, semelhante à resposta ao feno mofado (conhecida como *pulmão de fazendeiro*) e às reações que ocorrem em certos tipos de doenças autoimunes renais e arteriais. A hipersensibilidade de tipo III também está implicada no *lúpus eritematoso* (doença inflamatória autoimune crônica).

■ Hipersensibilidade de tipo IV

▼ O protótipo da hipersensibilidade de tipo IV (também conhecida como *hipersensibilidade mediada por células* ou *tardia*) é a *reação da tuberculina*, que consiste em uma resposta inflamatória local, observada quando proteínas derivadas de culturas de bacilo da tuberculose são injetadas na pele de um indivíduo já sensibilizado por uma infecção ou imunização prévia. Há estimulação de uma resposta imune celular "inadequada", acompanhada pela infiltração de células mononucleares e liberação de várias citocinas. A hipersensibilidade mediada por células também constitui a base da reação observada em outras infecções (p. ex., caxumba e sarampo), bem como após a picada de mosquitos e carrapatos. É igualmente importante nas reações cutâneas a fármacos ou compostos químicos industriais (ver Capítulo 58), em que esses compostos químicos (denominados *haptenos*) se combinam às proteínas da pele para formar a substância "estranha" indutora da resposta imune celular (Figura 7.3).

Em essência, a atividade de células T inadequadamente desenvolvidas está por trás de todos os tipos de hipersensibilidade, iniciando as reações de tipos I, II e III, e participando tanto da iniciação quanto da fase efetora da reação de tipo IV. Tais reações constituem a base de um grupo de doenças autoimunes clinicamente importantes.[12] Fármacos imunossupressores (ver

Capítulo 27) e/ou glicocorticoides (ver Capítulo 34) são rotineiramente empregados no tratamento desses distúrbios.

DESFECHO DA RESPOSTA INFLAMATYRIA

É importante não perder de vista o fato de que a resposta inflamatória constitui um mecanismo de defesa, e não uma doença em si. Seu papel consiste em restaurar a estrutura e a função normal do tecido infectado ou lesionado e, na vasta maioria dos casos, é isso que ocorre. As fases de cicatrização e resolução da resposta inflamatória constituem um processo ativo, e não apenas "ocorrem", na ausência de mais inflamação. Agora está claro que a resolução envolve a sua própria paleta única de mediadores e citocinas (incluindo vários fatores de crescimento, anexina-A1, lipoxinas, resolvinas e IL-10; ver Capítulo 19) para finalizar a inflamação residual e promover remodelamento e reparo no tecido lesionado.

Em alguns casos, a cura estará completa, mas, se tiver ocorrido muito dano, a reparação é normalmente necessária e isso pode resultar na formação de cicatriz. Diante da persistência do patógeno, este é cercado pelo hospedeiro em uma "prisão" de cápsula fibrosa para evitar mais danos. Em alternativa, a resposta inflamatória aguda pode se transformar em uma resposta inflamatória crônica. Trata-se de uma reação lenta e latente, que pode manter-se indefinidamente, destruir tecidos e promover a proliferação de células e tecido conjuntivo. Os principais tipos celulares encontrados nas áreas de inflamação crônica são as células mononucleares e as células anormais derivadas de macrófagos. No processo de cura ou inflamação crônica, fatores de crescimento desencadeiam angiogênese e promovem deposição de fibroblastos, formando um tecido fibroso. Infecções causadas por alguns microrganismos, como sífilis, tuberculose e hanseníase, exibem, desde o início, os sinais característicos da inflamação crônica. Os componentes de células e de mediadores desse tipo de inflamação também são encontrados em diversas doenças autoimunes crônicas e nas doenças de hipersensibilidade – talvez até mesmo na maioria delas –, sendo alvos importantes para a ação de fármacos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Respostas inata e adaptativa

Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A., 1996. Functional diversity of helper lymphocytes. Nature 383, 787–793. (*Excelente revisão, diagramas úteis; recomendável para abordagem de células Th1 e Th2, bem como de seus respectivos subgrupos de citocinas*)

Adams, D.H., Lloyd, A.R., 1997. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. Lancet 349, 490–495. (*Revisão excelente*)

Cornwall, W., 2015. Study may explain mysterious cancer–day care connection. Science doi:10.1126/science.aac4614. http://www.sciencemag.org/news/2015/05/study-may-explain-mysterious-cancer-day-care-connection.

Delves, P.J., Roitt, I.M., 2000. The immune system. N. Engl. J. Med. 343, 37–49, 108–117. (*Boa revisão geral sobre o sistema imune – um minilivro-texto sobre as principais áreas da imunologia; figuras tridimensionais em cores*)

Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N. Engl. J. Med. 340, 448–454. (*Lista as proteínas de fase aguda e delineia os mecanismos que controlam sua síntese e liberação*)

Jimenez-Dalmaroni, M.J., Gerswhin, M.E., Adamopoulos, I.E., 2016. The critical role of toll-like receptors–From microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. Autoimmun. Rev. 15, 1–8. (*Embora se concentre na destruição óssea, tem uma boa visão geral da família TLR*)

Kaiser, J., 2015. Dirty farm air may ward off asthma in children. Science doi:10.1126/science.aad1700. http://www.sciencemag.org/news/2015/09/dirty-farm-air-may-ward-asthma-children.

Kennedy, M.A., 2010. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 40, 369–379. (*Esta pequena revisão, escrita para veterinários, é uma introdução sobre o tema de fácil leitura*)

Kay, A.B., 2001. Allergic diseases and their treatment. N. Engl. J. Med. 344, 30–37, 109–113. (*Abrange a atopia e as células Th2, o papel das citocinas Th2 nas alergias, IgE, os principais tipos de alergia e novas abordagens terapêuticas*)

Liang, X., Liu, R., Chen, C., Ji, F., Li, T., 2016. Opioid system modulates the immune function: a review. Transl. Perioper. Pain Med. 1, 5–13.

Mackay, C.R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F., 1999. Chemoattractant receptors and immune responses. Immunologist 7, 112–118. (*Breve revisão didática, que abrange o papel dos agentes quimiotáxicos na orquestração das respostas imunes – tanto a reação inata como as respostas Th1 e Th2*)

Martinez, F.O., Gordon, S., 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 6, 13. (*Para aqueles que querem se*

aprofundar um pouco mais na biologia dos macrófagos. Alguns diagramas muito bons)

Medzhitov, R., 2001. Toll-like receptors and innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 1, 135–145. (*Excelente revisão sobre o papel dos receptores Toll-símile (a) na detecção de infecções microbianas e (b) na ativação das respostas inata e não adaptativa, as quais, por sua vez, conduzem às respostas adaptativas antígeno-específicas*)

Medzhitov, R., Janeway, C., 2000. Innate immunity. N. Engl. J. Med. 343, 338–344. (*Abordagem notavelmente clara dos mecanismos envolvidos na imunidade inata e sua importância para a resposta imune adaptativa*)

Mills, K.H., 2008. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. Eur. J. Immunol. 38, 2636–2649. (*Esse artigo aborda a biologia das células Th17 – uma adição relativamente recente à nossa compreensão sobre a biologia Th. Acessível e trazendo bons diagramas*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116–122. (*Excelente descrição da interação viral/sistema imunológico*)

Nourshargh, S., Hordijk, P.L., Sixt, M., 2010. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 11, 366–378. (*Excelente revisão dos mecanismos leucocitários de transmigração através dos vasos sanguíneos. Contém diagramas excelentes. Recomendado*)

Parkin, J., Cohen, B., 2001. An overview of the immune system. Lancet 357, 1777–1789. (*Revisão competente e direta sobre o papel do sistema imunológico no reconhecimento, na expulsão e na erradicação de patógenos, bem como na reação contra moléculas estranhas ao organismo*)

Segal, A.W., 2016. NADPH oxidases as electrochemical generators to produce ion fluxes and turgor in fungi, plants and humans. Open Biol. 6, 1–15. (*Revisão muito boa do papel dos mecanismos que os neutrófilos usam para matar, que sugere um novo paradigma para entender suas ações microbicidas. Diagramas muito bons*)

Sternberg, E.M., 2006. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. Nat. Rev. Immunol. 6, 318–328. (*Este artigo e também o artigo de Tracey [ver adiante] são revisões excelentes e de fácil leitura, que abordam o papel do SNC na inflamação. Ambos contêm bons diagramas*)

Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., Flavell, R., 2012. Inflammasomes in health and disease. Nature 481, 278–286. (*Revisão excelente e de fácil compreensão para quem quer se manter atualizado nessa área*)

Tracey, K.J., 2002. The inflammatory reflex. Nature 420, 853–859.

Wills-Karp, M., Santeliz, J., Karp, C.L., 2001. The germless theory of allergic diseases. Nat. Rev. Immunol. 1, 69–75. (*Discute a hipótese de que as infecções ocorridas no*

início da infância inibam a tendência ao desenvolvimento de doença alérgica)

Yang, C.A., Chiang, B.L., 2015. Inflammasomes and human autoimmunity: a comprehensive review. J. Autoimmun. 61, 1–8.

Livros

Dawkins, R., 1995. River out of Eden, first ed. Weidenfeld & Nicholson, London.

Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M., 2011. Janeway's Immunobiology, eighth ed. Taylor & Francis, London. (*Um livro clássico, atualizado e disponível também como e-book. Diagramas excelentes*)

Nijkamp, F.P., Parnham, M. (Eds.), 2011. Principles of Immunopharmacology, third ed. Birkhauser, Basle. (*Um livro popular que aborda a maioria dos tópicos na maior profundidade possível. Bem escrito e ilustrado. Recomendado*)

Serhan, C., Ward, P.A., Gilroy, D.W. (Eds.), 2010. Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, New York. (*Um tipo diferente de livro. Os tópicos individuais são escritos por especialistas das diversas áreas e combinados em um volume único. Um volume confiável e de fácil compreensão que dá acesso ao pensamento de ponta no assunto. Recomendado*)

[1] Um imunologista referiu-se à resposta imune inata como resposta "de reação reflexa" à infecção – eis uma excelente descrição.

[2] O nome, que em tradução livre a partir do alemão significa "incrível!" ou "eureca!", continuou firmemente ligado a essa família. Descoberta em experimentos com moscas-da-fruta, Christiane Nüsslein-Volhard exclamou "Das ist ja *toll*!". O nome ficou fixado desde então.

[3] O vírus da imunodeficiência humana-1 liga-se à glicoproteína de superfície CD4 existente em monócitos/macrófagos, porém consegue penetrar na célula somente após ligar-se também aos receptores de MCP-1 e RANTES. Esse é um caso em que o sistema da imunidade inata ajuda inadvertidamente o inimigo.

[4] Literalmente, "grandes comedores", em comparação com os neutrófilos. Estes eram chamados de micrófagos ou "pequenos comedores".

[5] Richard Dawkins, em *River Out of Eden*, citando o zoólogo Schliedt, explica que a "regra geralmente utilizada pela mãe peru para identificar eventuais ladrões de ninho é assustadoramente agressiva; atacar qualquer coisa que se mova nas proximidades do ninho, exceto se o barulho for parecido com aquele de um bebê peru".

[6] Os glóbulos brancos ou leucócitos no sangue são, em sua maioria, neutrófilos (50 a 60%) ou linfócitos (20 a 40%), sendo o restante composto de monócitos (3 a 7%), eosinófilos (1 a 5%) e menos de 1% de basófilos. A contagem de leucócitos em um adulto saudável está na faixa de 3,5 a 11 milhões por ml de sangue – valores mais altos podem indicar infecção bacteriana ou viral crônica; níveis mais baixos ocorrem na anemia ou em indivíduos imunossuprimidos (p. ex., quando submetidos a tratamento com fármacos quimioterápicos [ver Capítulo 57]).

[7] A principal razão pela qual se torna difícil realizar transplante de órgãos de um indivíduo a outro, como no caso do transplante renal, é o fato de que as moléculas de MHC dos indivíduos envolvidos são diferentes. Os linfócitos do paciente receptor irão reagir contra as moléculas de MHC não próprias (*alogênicas*) existentes no tecido do doador. Este, por sua vez,

provavelmente será rejeitado por meio de uma reação imunológica rápida e poderosa.

[8] Sinalização “autócrina” refere-se à ação do mediador que ocorre sobre a mesma célula que o liberou. Sinalização “parácrina” significa que o mediador atua nas células adjacentes, enquanto na sinalização “justácrina” atua diretamente nas células por contato direto.

[9] Principalmente rapazes: a “agamaglobulinemia de Bruton” é causada por um defeito na tirosinoquinase (BTK) codificada no cromossomo X (C.el Bruton foi chefe de pediatria no hospital militar Walter Reid). As BTK promovem a sobrevivência e a proliferação de leucócitos, e os inibidores de BTK têm se mostrado úteis no tratamento de certas leucemias (ver Capítulo 57).

[10] Os portadores de aftas (úlceras labiais herpéticas) podem culpar esse fenômeno por seu sofrimento – o herpes-vírus simples reside no tecido nervoso facial e torna-se ativo após estresse ou estímulos ambientais, por exemplo, exposição ao sol. O vírus pode residir no tecido do SNC por toda a vida, desde a infância, teimosamente resistente às tentativas das nossas células imunológicas de removê-lo. Pode ser transmitido para o bebê de um portador por um beijo, antes que o sistema imunológico do bebê possa eliminar o vírus (geralmente aos 6 meses de idade). Bebês mais bonitos são propensos a sofrerem mais.

[11] Tais indivíduos são denominados “atópicos” (do grego, “fora de lugar”).

[12] As leucemias são mais prováveis em indivíduos que não foram regularmente expostos a agentes infecciosos ao longo de toda a vida. O sistema imunológico humano evoluiu para combater invasores – se o nosso mundo é muito estéril e nosso sistema imunológico não é desafiado, então é mais provável que ele se volte contra si próprio, predispondo-nos a células pré-leucêmicas cancerosas (Cornwall, 2015). Os produtores de leite que bebem leite não pasteurizado e respiram o ar da fazenda sofrem menos com asma e outros distúrbios autoimunes (Kaiser, 2015).

8 Métodos e Medidas em Farmacologia

CONSIDERA3XES GERAIS

Nos Capítulos 2 a 5, enfatizamos que os fármacos, por serem moléculas, produzem efeito ao interagir com outras moléculas. Essa interação pode afetar todos os níveis da organização biológica, desde moléculas até populações humanas.[1]

Gaddum, farmacologista pioneiro, afirmou em 1942: "Um ramo da ciência chega à maioridade quando se torna quantitativo". Neste capítulo, consideraremos os princípios de medida nos diversos níveis de organização, dos métodos laboratoriais aos estudos clínicos. A avaliação da ação de um fármaco em nível populacional pertence ao campo da farmacoepidemiologia e da farmacoeconomia (ver Capítulo 1), disciplinas que vão além do escopo deste livro.

Inicialmente, examinaremos os princípios gerais dos ensaios biológicos e a respectiva aplicação aos estudos em seres humanos; vamos descrever o desenvolvimento de modelos animais para vencer a lacuna da extrapolação entre fisiologia animal e doenças humanas; a seguir, discutiremos os aspectos dos estudos clínicos usados para avaliar a eficácia terapêutica em âmbito clínico; finalmente, consideraremos os princípios do balanceamento entre riscos e benefícios. O projeto experimental e a análise estatística se revelam essenciais para a interpretação de qualquer tipo de informação

farmacológica. Kirkwood e Sterne (2003) oferecem uma ótima introdução sobre o assunto.

ENSAIOS BIOLYGICOS

Definido como a estimativa da concentração ou da potência de uma substância ao se medir a resposta biológica produzida, o ensaio biológico desempenhou papel-chave no desenvolvimento da farmacologia. É necessário empregar métodos de quantificação dos efeitos dos fármacos para que possamos comparar as propriedades de diversas substâncias ou da mesma substância em diversas condições. Desse modo, os ensaios biológicos são usados para:

- Medir a atividade biológica de substâncias novas ou quimicamente indefinidas
- Investigar a função dos mediadores endógenos
- Medir a toxicidade e os efeitos indesejáveis dos fármacos.

▼ Os ensaios biológicos desempenham papel essencial no desenvolvimento de novos fármacos, assunto discutido no Capítulo 60.

O uso do ensaio biológico para medir a *concentração* de fármacos e outras substâncias ativas no sangue ou outros líquidos corporais – até então, uma tecnologia – foi agora amplamente suplantado pelas técnicas da Química Analítica.

Muitos hormônios e mediadores químicos foram descobertos pelos efeitos biológicos que produzem. Por exemplo, a propriedade dos extratos da neuro-hipófise de causar aumento na pressão arterial e contração do útero foi observada no início do século XX. Procedimentos de ensaios quantitativos com base nessas ações permitiram uma preparação-padrão do extrato que foi estabelecida por um acordo internacional em 1935. Ao se adotarem esses ensaios, demonstrou-se que dois peptídios distintos – a vasopressina e a ocitocina – eram responsáveis,

sendo finalmente identificados e sintetizados em 1953. Os ensaios biológicos já haviam revelado muitas informações sobre síntese, armazenamento e liberação dos hormônios, e se revelaram de valor inestimável para sua purificação e identificação. Atualmente, já não são necessários mais 50 anos de laboriosos ensaios biológicos para identificar novos hormônios antes de sua caracterização química,[2] mas eles ainda são muito importantes. O crescimento recente dos *biofármacos* (ver Capítulo 5) como agentes terapêuticos registrados baseou-se em técnicas de ensaios biológicos e no estabelecimento de preparações-padrão. Os biofármacos, sejam os derivados de recursos naturais (p. ex., anticorpos monoclonais, vacinas), sejam os que provêm de técnicas moleculares como a do DNA recombinante (p. ex., eritropoetina), tendem a variar de um lote para outro, e necessitam ser padronizados em relação à sua atividade biológica. Os diferentes padrões de glicosilação, por exemplo, que não são detectados por técnicas de imunoensaios, podem afetar a atividade biológica.

SISTEMAS DE TESTES BIOLYGICOS

Atualmente, um importante uso dos ensaios biológicos é o fornecimento de informações que preveem os efeitos de fármacos no uso clínico (em que o objetivo é melhorar a função dos pacientes afetados pelos efeitos de doenças). A escolha de sistemas de testes laboratoriais ("modelos" *in vitro* e *in vivo*) que fundamentem essa previsibilidade é um aspecto importante da farmacologia quantitativa.

Por volta dos anos 1960, os farmacologistas adotaram o uso de órgãos isolados e animais de laboratório (em geral, anestesiados) para experimentos quantitativos, e desenvolveram os princípios do ensaio biológico de modo a permitir medições confiáveis com esses sistemas de ensaio, por vezes difíceis e imprevisíveis.

Ensaios biológicos em diferentes sistemas de teste podem ser realizados em paralelo para revelar o perfil da atividade de um mediador desconhecido.

Vane *et al*. estudaram a geração e a destruição de substâncias endógenas ativas, como os prostanoides sanguíneos (ver Capítulo 18), por meio da técnica da *cascata de superfusão*, medindo a contração ou o relaxamento de uma série de preparações-teste de músculo liso, escolhidas para discriminar os diferentes constituintes ativos da amostra. Essa técnica tem valor inestimável no estudo da produção e do destino dos mediadores de vida curta, como tromboxano, prostaciclina e óxido nítrico (ver Capítulos 18 e 21).

Esses sistemas de ensaio "tradicionais" visam à ação fisiológica dos fármacos – *grosso modo*, o meio da hierarquia organizacional apresentado na Figura 8.1. Os desenvolvimentos posteriores ampliaram a gama de modelos disponíveis nas duas direções, para o lado molecular e para o lado clínico. As provas de aglutinação (ver Capítulo 3) e o uso de linhagens de células projetadas para expressar receptores normais, mutados e moléculas de sinalização são agora amplamente utilizados. Técnicas baseadas em cristalografia de raios X, espectroscopia de ressonância magnética e sinais de fluorescência têm trazido mais clareza quanto à ação dos fármacos em nível molecular (ver revisões de Lohse *et al*., 2012; Nygaard *et al*., 2013), permitindo, pela primeira vez, a medição e a detecção dos eventos moleculares iniciais. De fato, a atual gama de técnicas disponíveis para a análise dos efeitos dos fármacos em níveis molecular e celular é impressionante e está se expandindo rapidamente. Um bom exemplo disso (Figura 8.2) é o uso de separação com células ativadas pela fluoresceína (FACS) para medir o efeito de um corticosteroide na expressão de uma proteína marcadora de superfície celular pelos monócitos sanguíneos humanos. Atualmente, ensaios celulares quantitativos desse tipo são amplamente usados em farmacologia.

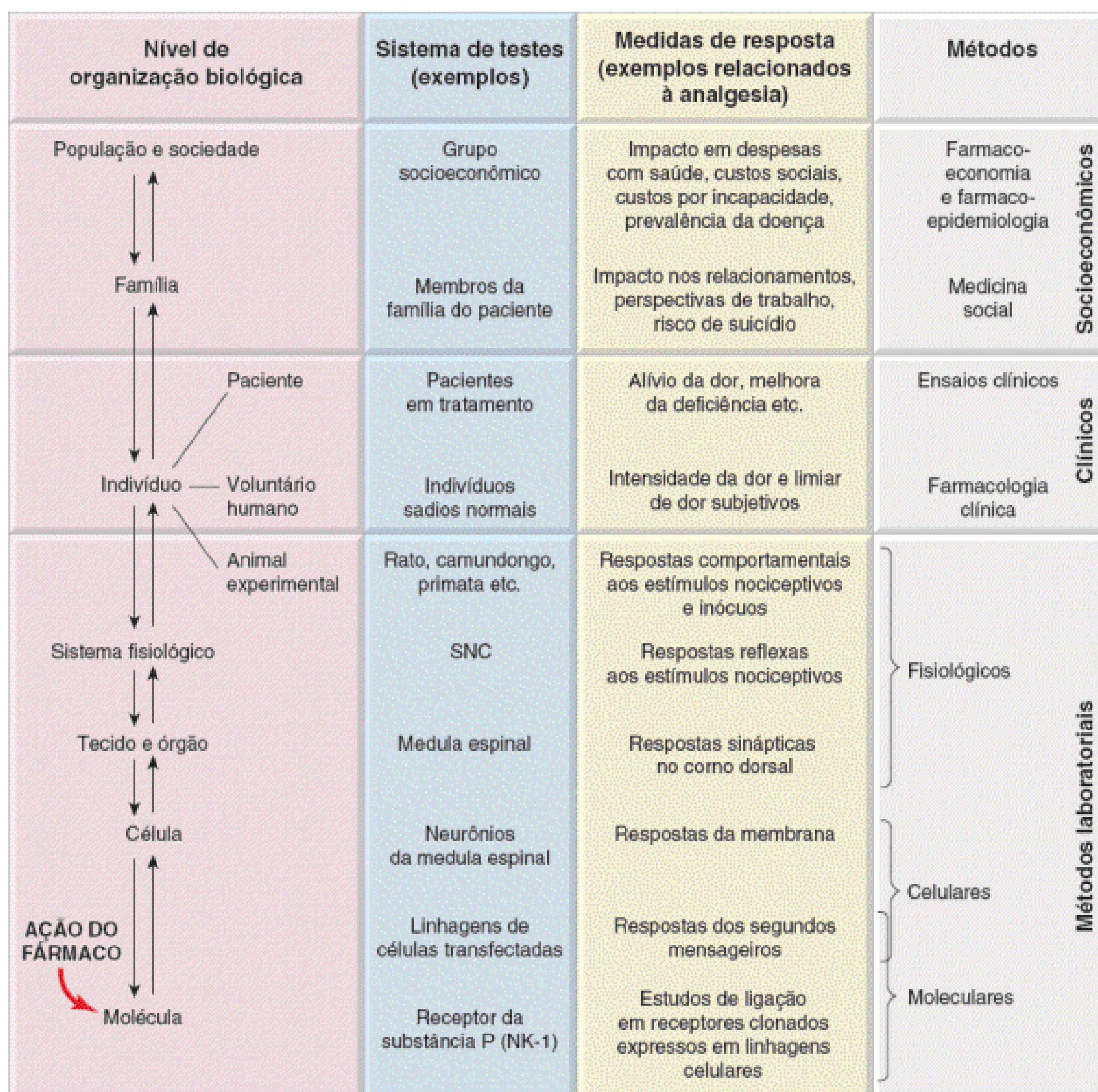


Figura 8.1 **Níveis de organização biológica e tipos de medidas farmacológicas.** *SNC*, sistema nervoso central; *NK-1*, neurocinina-1.

Essas abordagens têm implicações importantes para o entendimento básico da ação dos fármacos, bem como para o respectivo desenho, mas a necessidade de medição dos efeitos dos fármacos em níveis fisiológico e terapêutico permanece – este é o foco do presente capítulo.

Preencher a lacuna entre eventos em nível molecular e em termos fisiológico e terapêutico apresenta dificuldades, pois, com frequência, as doenças humanas não podem ser reproduzidas com precisão em animais

experimentais. O uso de animais transgênicos para simular as doenças humanas é discutido posteriormente com mais detalhes.

PRINCHPIOS GERAIS DOS ENSAIOS BIOLYGICOS

Uso de padrxes

Em 1950, J.H. Burn assinalou: “Atualmente, os farmacologistas repelem o braço do rei, mas têm de engolir o sapo, o rato e o camundongo, isso para não falar do porquinho-da-índia e do pombo”. Burn fazia referência ao fato de que o “braço do rei” (a braça) fora abandonado havia muito tempo como unidade de comprimento, enquanto a atividade dos fármacos continuava a ser definida em termos da dose necessária para causar, por exemplo, vômito em um pombo ou parada cardíaca em um camundongo. Uma pletora de “unidades-pombo”, “unidades-camundongo” e outras semelhantes, sobre as quais não havia consenso entre os laboratórios, contaminou a literatura.[3] Mesmo que dois laboratórios não concordassem – porque seus pombos eram diferentes – quanto à atividade em unidades-pombo da mesma amostra de uma substância ativa, eles podiam, contudo, concordar que a preparação X era, digamos, 3,5 vezes mais ativa do que a preparação padrão Y no teste do pombo. Portanto, os ensaios biológicos são projetados para medir a *potência relativa* de duas preparações – em geral, um padrão e outra desconhecida. A manutenção de preparações estáveis de diferentes hormônios, antissoros e outros materiais biológicos, como padrões de referência nos EUA, é função do UK National Board for Biological Standards Control.

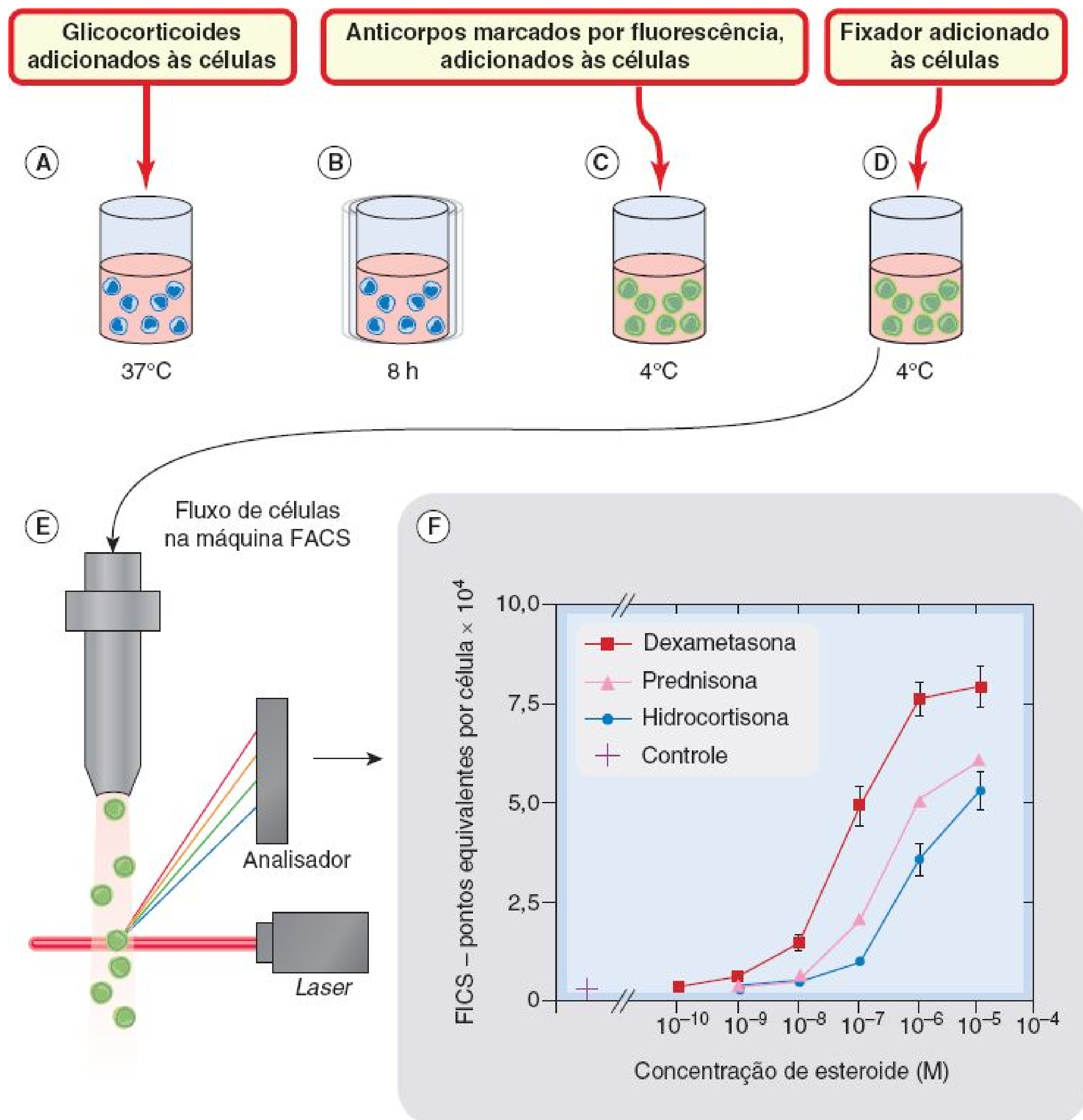


Figura 8.2 **Medição do efeito dos fármacos glicocorticoides na expressão do receptor de superfície celular usando FACS (separação de células ativada por fluorescência).** A tecnologia FACS permite a detecção e a medição de anticorpos marcados por fluorescência ligados a estruturas de células individuais. Nesse experimento, é testado o efeito de três glicocorticoides na expressão de um receptor removedor de hemoglobina de superfície celular (CD 163). Monócitos humanos foram isolados do sangue venoso (**A**) e incubados por 8 h (**B**), sozinhos ou com diversas concentrações dos glicocorticoides dexametasona, prednisona ou hidrocortisona (ver

Capítulos 27 e 34). Em seguida, as células foram colocadas no gelo e incubadas com anticorpos marcados por fluorescência dirigidos ao receptor (**C**). Após, as células foram fixadas, lavadas (**D**) e sujeitas à análise FACS (**E**). De acordo com essa técnica, as células fluem por um pequeno tubo e são escaneadas por *laser*. A luz refletida é, então, analisada pela utilização de filtros (de modo que possam ser usadas marcas fluorescentes de diferentes cores), e os dados são recolhidos como *unidades de intensidade de fluorescência*, comparados com um padrão (FITC) e expressos como "equivalentes FITC" para produzir os resultados finais (**F**), que podem ser convertidos em uma curva log da concentração convencional. (Dados são cortesia de N. Goulding.)

Planejamento de ensaios biolygicos

▼ Dado o objetivo de se comparar a atividade de duas preparações – uma padrão (P) e uma desconhecida (D) – em uma preparação específica, o ensaio biológico deve fornecer uma estimativa da dose ou da concentração de D que produza o mesmo efeito biológico de uma dose ou concentração conhecida de P. Como mostra a Figura 8.3, desde que as curvas log dose-efeito para P e D sejam paralelas, a razão, *M*, das doses equiativas não dependerá da magnitude de resposta escolhida. Assim, *M* fornece uma estimativa da razão de potência entre as duas preparações. Uma comparação da magnitude dos efeitos produzidos por doses iguais de P e D não fornece uma estimativa de *M* (Figura 8.3).

O principal problema com todos os tipos de ensaios biológicos é a variação biológica, e o planejamento do ensaio tem como objetivos:

- Minimizar a variação
- Evitar os erros sistemáticos resultantes da variação
- Estimar os limites de erro dos resultados obtidos.

Comumente, as comparações se baseiam em análises de *curvas dose-resposta*, a partir das quais as doses equivalentes de P e D

são calculadas. O uso da escala logarítmica da dose significa que as curvas para P e D normalmente serão paralelas, e a razão da potência (*M*) é calculada a partir da distância horizontal entre as duas curvas (ver Figura 8.3). Ensaios desse tipo são conhecidos como ensaios de *linhas paralelas*, cujo formato mínimo é o ensaio 2 + 2, em que são usadas duas doses da substância padrão (P_1 e P_2) e duas da desconhecida (D_1 e D_2). As doses são escolhidas para dar respostas que caiam na parte linear da curva log dose-resposta, sendo administradas repetidas vezes, de forma aleatória, fornecendo uma medida inerente da variabilidade do sistema de teste que possa ser adotada, por meio de uma análise estatística simples, para estimar os limites de confiança do resultado final.

A Figura 8.4 mostra um exemplo simples de experimento para comparar dois fármacos analgésicos, **morfina** e **codeína** (ver Capítulo 43), em humanos, com base em um esquema 2 + 2 modificado. Cada uma das quatro doses foi administrada em ocasiões diferentes para cada um dos quatro indivíduos, em ordem aleatória, levando-se em conta que nem o paciente nem o observador estavam cientes da dose empregada. O alívio subjetivo da dor foi avaliado por um observador treinado, e os resultados demonstraram que a morfina é 13 vezes mais potente que a codeína. É claro que isso não prova sua superioridade, mostrando apenas que é preciso recorrer a uma dose menor para produzir o mesmo efeito. Entretanto, tal determinação é um passo preliminar e essencial para se avaliarem os méritos terapêuticos relativos dos dois fármacos, pois qualquer comparação com outros fatores, como efeitos colaterais, duração de ação, tolerância ou dependência, precisa ser feita com base em doses analgésicas equivalentes.

Os problemas surgem se as duas curvas log dose-resposta não forem paralelas ou se a resposta máxima for diferente, o que pode acontecer se o mecanismo de ação dos dois fármacos for diferente, ou se um deles for um agonista parcial (ver Capítulo 2). Nesse caso, não é possível definir, sem ambiguidade, as potências relativas de S e U por intermédio de uma razão simples, e o investigador precisa lidar com o fato de que a comparação requer a medição de mais do que uma dimensão da potência.

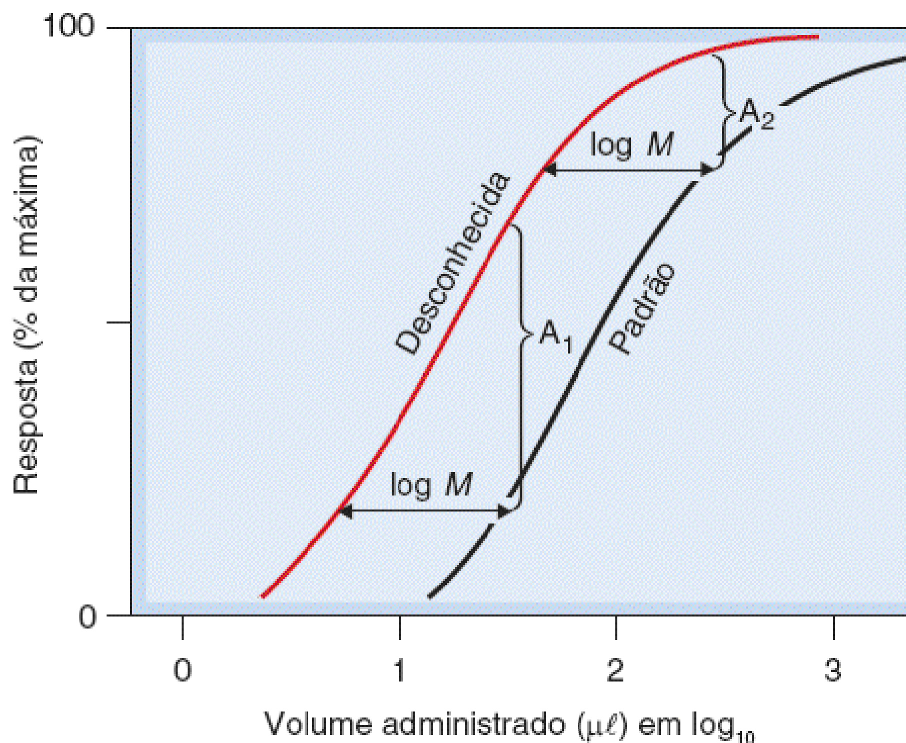


Figura 8.3 **Ensaio biológico comparando a potência de uma substância desconhecida e um padrão.** Observe que a comparação da magnitude das respostas produzidas pela mesma dose (*i. e.*, volume) do padrão e da desconhecida não fornece uma estimativa quantitativa de sua potência relativa. (As diferenças A_1 e A_2 dependem da dose escolhida.) A comparação das doses equieficazes entre a substância padrão e a desconhecida oferece uma medida válida de suas potências relativas. Como as linhas são paralelas, a magnitude do efeito escolhido para a comparação não é importante, ou seja, o log *M* é o mesmo em todos os pontos das curvas.

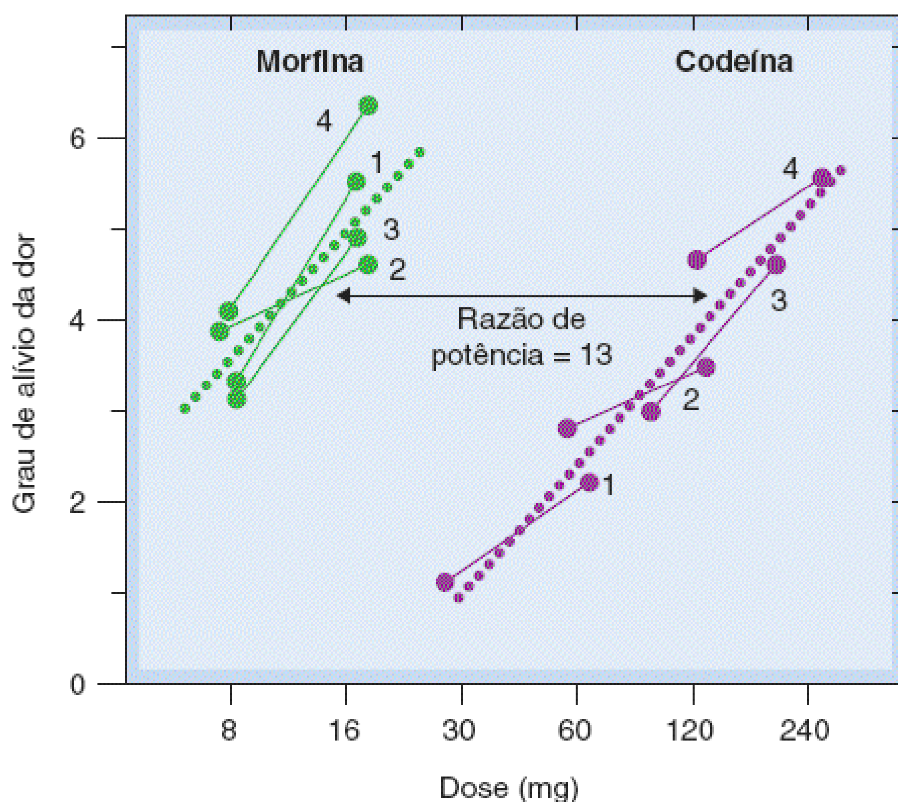


Figura 8.4 **Ensaio de morfina e codeína como analgésicos em seres humanos.** Cada um dos quatro pacientes (numerados de 1 a 4) recebeu, em ocasiões sucessivas e em ordem aleatória, quatro tratamentos diferentes (morfina em doses alta e baixa, e codeína em doses alta e baixa) por injeção intramuscular, tendo sido calculado o grau de analgesia subjetiva para cada um. As retas de regressão calculadas forneceram uma estimativa da razão de potências de 13 para os dois fármacos. (Conforme Houde, R.W. *et al.*, 1965. In: Analgetics. Academic Press, New York.)

Ensaio biológico 

- Ensaio biológico é a determinação da potência de um fármaco ou mediador desconhecido a partir da magnitude do efeito biológico que produz
- O ensaio biológico normalmente envolve a comparação entre uma preparação desconhecida e um padrão. Estimativas que não se baseiam na comparação com padrões geralmente não são confiáveis, variando de um laboratório para outro
- As comparações são mais bem realizadas com base nas curvas dose-resposta, que permitem estimativas das concentrações equieficazes do desconhecido e do padrão, para serem usadas como base para a comparação de potência. Os ensaios em linha paralela seguem esse princípio
- A resposta biológica pode ser *quantal* (a proporção de testes em que é produzido um efeito do tipo "tudo ou nada") ou *gradual*. Em cada caso, são usados procedimentos estatísticos diferentes
- Diferentes métodos de medida são empregados de acordo com o nível de organização biológica em que o efeito do fármaco deve ser mensurado. Os métodos vão desde técnicas moleculares e químicas, estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais e estudos clínicos em voluntários e pacientes, até a avaliação dos efeitos em nível socioeconômico.

MODELOS ANIMAIS DE DOEN3AS

Existem muitos exemplos em que modelos intuitivos simples preveem, com uma boa dose de precisão, a eficácia terapêutica nos seres humanos. Quando furões (*ferrets*) são postos em gaiolas que balançam, eles vomitam, e fármacos que previnem essa reação também aliviam a cinetose e outros tipos de náuseas em humanos. Substâncias químicas irritantes injetadas em patas de ratos as tornam edemaciadas e doloridas; esse teste prevê muito bem a eficácia de fármacos para alívio sintomático de condições inflamatórias, como a artrite reumatoide em seres humanos. Como mencionado em outra parte deste livro, estão disponíveis modelos animais para muitas doenças

importantes, tais como epilepsia, diabetes, hipertensão e úlcera gástrica, com base no conhecimento da fisiologia da afecção. Esses modelos têm sido utilizados com sucesso para produzir novos fármacos, mesmo que sua capacidade de prever a eficácia terapêutica esteja longe da perfeição.[4]

Um modelo animal ideal deveria ser semelhante à doença humana nos seguintes aspectos:

1. Fenótipo fisiopatológico semelhante (*validade de apresentação*).
2. Causas similares (*validade de construção*).
3. Resposta semelhante ao tratamento (*validade preditiva*).

Na prática, existem muitas dificuldades, e as deficiências dos modelos animais representam um dos principais obstáculos no caminho entre a ciência médica básica e os aperfeiçoamentos terapêuticos. As dificuldades incluem o seguinte:

- Muitas doenças, especialmente as psiquiátricas, são definidas por alguns fenômenos em seres humanos cuja observação em animais é difícil ou até mesmo impossível. Até onde sabemos, a mania ou as ilusões paranoicas não encontram equivalentes em ratos, nem podemos reconhecer nesses animais algo semelhante à enxaqueca ou ao comportamento suicida. A semelhança fisiopatológica também não se aplica a condições como depressão ou ansiedade, que não apresentam uma patologia cerebral definida
- A “causa” de muitas doenças humanas é complexa ou desconhecida. Para muitas doenças degenerativas (p. ex., doença de Alzheimer, osteoartrite e doença de Parkinson), precisamos de modelos para os fatores a montante (causais), e não para as manifestações a jusante (sintomáticas) da doença, embora essas últimas sejam a base da maioria dos modelos fisiológicos simples adotados até o presente. O modelo de dor inflamatória anteriormente mencionado não é válido para o caso de artrite reumatoide, que é uma doença autoimune

- Depender da resposta ao tratamento como um teste de validade apresenta o risco de perdermos fármacos que atuam por intermédio de mecanismos novos, pois o modelo é selecionado com base em sua capacidade de resposta aos fármacos conhecidos. No caso de esquizofrenia (ver Capítulo 47), por exemplo, está claro que os antagonistas da dopamina se revelam eficazes, e muitos dos modelos usados são projetados para refletir a ação da dopamina no cérebro, em vez de outros potenciais mecanismos que precisam ser identificados para que a descoberta de fármacos evolua e se estudem novos alvos.

MODELOS ANIMAIS GENЙTICOS E TRANSGKNICOS

Atualmente, as manipulações genéticas são usadas com crescente frequência como complemento dos enfoques fisiológicos e farmacológicos convencionais em modelos de doença.

Modelos animais 

- Modelos animais de doenças são importantes para a descoberta de novos agentes terapêuticos. Em geral, esses modelos reproduzem, com imperfeições, apenas determinados aspectos de doenças humanas. Modelos de doenças psiquiátricas são particularmente problemáticos
- Animais transgênicos (em geral, camundongos) são produzidos por indução de mutações nas células germinativas, que permitem que novos genes sejam introduzidos (knock-ins) ou que os genes existentes sejam inativados (knockouts) ou mutados nos animais de uma colônia de criação
- Animais transgênicos são amplamente utilizados no desenvolvimento de modelos de doenças, a fim de se testarem os fármacos. Atualmente, muitos desses modelos estão disponíveis
- A mutação induzida opera durante o desenvolvimento e por todo o tempo da vida do animal, podendo mostrar-se letal. Técnicas de mutagênese condicional permitem que o gene anormal seja "ligado" ou "desligado" em determinada época.

Por meio de criação seletiva, é possível obter linhagens puras de animais com características muito semelhantes a determinadas doenças humanas. Os modelos genéticos desse tipo incluem ratos espontaneamente hipertensos, camundongos geneticamente obesos, cães e camundongos com tendência à epilepsia, ratos com secreção deficiente de vasopressina e muitos outros exemplos. Na maioria dos casos, os genes responsáveis não foram identificados.

▼ O camundongo obeso, que surgiu de uma mutação espontânea em uma instalação de criação de camundongos, é um dos modelos mais amplamente utilizados para o estudo da obesidade e do diabetes do tipo 2 (ver Capítulo 32). O fenótipo resulta da inativação do gene da *leptina*, e mostra boa validação inicial

(bom consumo de alimentos, obesidade bruta, regulação da glicose sanguínea prejudicada, complicações vasculares – semelhantes às características da obesidade em humanos) e boa validação preditiva (respondendo à intervenção farmacológica de maneira semelhante à que ocorre nos humanos), porém apresenta deficiência quanto à validação construtiva, uma vez que a maioria dos humanos obesos não é deficiente em leptina.

A manipulação genética da linhagem germinativa para gerar *animais transgênicos* (Rudolph e Moehler, 1999; Offermanns e Hein, 2004) tem importância como forma de gerar modelos animais que repliquem as doenças humanas e que, segundo se espera, se mostrem mais eficazes na prevenção dos efeitos terapêuticos de fármacos em seres humanos. Essa tecnologia versátil, relatada inicialmente em 1980, pode ser usada de diversas maneiras, como, por exemplo:

- Desativar genes individuais ou induzir mutações para formas patológicas
- Introduzir novos genes (p. ex., humanos)
- Aumentar a expressão de genes por inserção de cópias adicionais
- Permitir que a expressão genética possa ser controlada pelo pesquisador.[5]

Atualmente, a maior parte da tecnologia transgênica é utilizada em camundongos, porém com muito mais dificuldade em outros mamíferos. É crescente o uso de outros vertebrados (p. ex., *zebrafish*) e invertebrados (*Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*) com o propósito de *screening* farmacológico.

Exemplos de tais modelos incluem camundongos transgênicos que superexpressam formas mutadas da *proteína precursora de amiloide* ou *pressenilinas*, que são importantes na patogenia da doença de Alzheimer (ver Capítulo 41). Ao completar alguns meses de vida, esses camundongos desenvolvem lesões patológicas e alterações cognitivas semelhantes às da doença de Alzheimer, fornecendo modelos muito úteis para que se testem

novas terapias. Foi desenvolvido o modelo de outra condição neurodegenerativa, a doença de Parkinson (ver Capítulo 41), em camundongos transgênicos que superexpressam a *sinucleína*, uma proteína encontrada nas inclusões cerebrais características da doença. Camundongos transgênicos com mutações nos genes supressores de tumores e oncogenes (ver Capítulo 6) são amplamente utilizados como modelos de tumores malignos humanos. Camundongos em que o gene para determinado subtipo de receptor de adenosina foi desativado apresentam comportamento distinto e anormalidades cardiovasculares, tais como aumento de agressividade, redução da resposta a estímulos nocivos e aumento da pressão arterial. Esses achados serviram para identificar o papel fisiológico desse receptor, cuja função, até então, era desconhecida, e para sugerir novos caminhos ao desenvolvimento de agonistas ou antagonistas desses receptores para uso terapêutico (p. ex., para reduzir a agressividade ou tratar a hipertensão). Entretanto, camundongos transgênicos podem induzir a erros no que diz respeito à doença humana. Por exemplo, quando os defeitos genéticos responsáveis pela fibrose cística (doença que afeta principalmente o pulmão humano) são reproduzidos em camundongos, o resultado é uma doença que afeta principalmente o intestino desses animais.

ESTUDOS FARMACOLYGICOS EM HUMANOS

Os estudos envolvendo indivíduos humanos variam desde investigações experimentais de farmacodinâmica ou farmacocinética até ensaios clínicos formais. Métodos não invasivos para obtenção de dados, como a *ressonância magnética funcional* (RMF) para avaliar o fluxo sanguíneo no cérebro (um substituto de atividade neuronal) e a *ultrassonografia* para a avaliação do desempenho cardíaco, aumentaram em muito a fronteira do que é possível. Os princípios científicos que regem os trabalhos experimentais em humanos com o objetivo de, por exemplo, confirmar quais mecanismos que funcionam em outras espécies podem também ser aplicados em humanos, ou de tirar vantagem da capacidade de resposta muito maior de uma pessoa em comparação com a de um rato, são os mesmos para os animais, porém os problemas éticos e de segurança são maiores. Os comitês de ética associados a todos os centros de pesquisa médica controlam rigidamente o tipo de experimento que pode ser realizado, levando em consideração não somente

os problemas éticos e de segurança, mas também a importância científica do estudo proposto. Na outra ponta do espectro da experimentação em humanos, estão os *ensaios clínicos* formais, com frequência envolvendo centenas de pacientes, visando responder a questões específicas em relação à eficácia e à segurança de novos fármacos.

ENSAIOS CLHNICOS

Os ensaios clínicos são uma forma de ensaio biológico importante e altamente especializado, com o objetivo específico de avaliar a eficácia terapêutica e detectar os efeitos adversos. A necessidade da utilização de pacientes que estejam em tratamento com propósitos experimentais levanta considerações éticas sérias e impõe muitas restrições. Neste texto, discutimos alguns dos princípios básicos envolvidos nos testes clínicos; o papel desses estudos ao longo do desenvolvimento do fármaco é descrito no Capítulo 60.

Um ensaio clínico é um método que consiste em comparar objetivamente, por meio de estudo prospectivo, os resultados de dois ou mais procedimentos terapêuticos. No caso de fármacos novos, isso é feito nas fases II e III do ensaio (ver Capítulo 60). É importante acrescentar que, até cerca de 60 anos atrás, os métodos de tratamento eram escolhidos mais com base na impressão clínica e na experiência pessoal do que em testes objetivos.[6] Apesar de muitos fármacos, com eficácia inquestionável, permanecerem em uso sem nunca terem sido submetidos a ensaio clínico controlado, atualmente qualquer novo fármaco precisa ser testado dessa maneira antes de ser licenciado para uso clínico.[7]

Por outro lado, o **digital** (ver Capítulo 22) foi usado durante 200 anos no tratamento da insuficiência cardíaca antes que um estudo controlado demonstrasse que seu valor era muito limitado, exceto em determinado tipo de paciente.

Hackshaw (2009) traça uma introdução aos princípios e à organização dos estudos clínicos. Um ensaio clínico compara a resposta de um grupo de pacientes recebendo um novo tratamento (A) com um grupo-controle sob um tratamento "padrão" existente (B). O tratamento A pode ser um fármaco novo, uma nova combinação de fármacos existentes ou qualquer outro tipo de intervenção terapêutica, como cirurgia, dieta, fisioterapia etc. O padrão

com que o tratamento é comparado (tratamento B) pode ser um tratamento farmacológico ou não, já existente na prática clínica ou um placebo (se não houver tratamento eficaz disponível) ou até mesmo nenhum tratamento.

O uso de controles é crucial nos estudos clínicos. Afirmações de eficácia baseadas em relatórios em que, por exemplo, 16 de 20 pacientes que receberam o fármaco X melhoraram em um prazo de 2 semanas, não têm valor (em especial no caso de doenças menores, que se resolvem por si próprias) sem sabermos como teriam reagido 20 pacientes que não receberam tratamento algum ou que receberam um tratamento diferente. Em um *desenho de grupos paralelos*, os controles são compostos de um grupo separado de pacientes, mas, às vezes, é possível fazer um *estudo cruzado* em que os mesmos pacientes mudam do grupo de teste para o grupo-controle ou vice-versa, e os resultados são comparados. A distribuição aleatória (randomização) é essencial para evitar eventual predisposição a determinado resultado ao se incluírem pacientes no grupo de teste ou controle. Assim, atualmente, o *ensaio clínico controlado randomizado* é considerado ferramenta essencial para se avaliar a eficácia terapêutica dos novos fármacos.

Sempre existe a preocupação com a ética ao incluirmos pacientes ao acaso em um grupo-controle para determinado tratamento (ou para o não tratamento). Entretanto, o ensaio é feito porque muitos médicos têm dúvidas acerca da eficácia do tratamento, e existe um equilíbrio clínico genuíno na seleção do tratamento. Todos concordam com o princípio do consentimento informado,[8] por meio do qual cada paciente deve receber informações sobre a natureza e os riscos do estudo e concordar em participar, sabendo que será aleatoriamente indicado para o grupo de teste ou de controle. A "Declaração de Helsinki", regularmente atualizada, define as regras básicas, amplamente aceitas, que regulam a investigação em seres humanos.

Ao contrário dos tipos de ensaios biológicos anteriormente discutidos, o ensaio clínico não fornece qualquer informação sobre a potência ou a forma da curva dose-resposta; simplesmente compara a resposta produzida por dois ou mais regimes terapêuticos estipulados. As curvas de sobrevida fornecem uma medida comumente utilizada. A Figura 8.5 mostra a taxa de sobrevida livre de doença em dois grupos de pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia convencional com e sem a adição de paclitaxel (ver

Capítulo 57). A divergência entre as curvas mostra que o paclitaxel melhorou significativamente a resposta clínica. Questões adicionais podem ser apresentadas, como a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais ou se o tratamento funciona melhor ou pior em determinadas classes de pacientes, mas ao custo de maior complexidade e de um número maior de pacientes. O pesquisador deve decidir previamente, utilizando uma abordagem protocolar, a dose e a frequência da administração, e o ensaio irá revelar apenas se o regime escolhido é melhor ou pior do que o tratamento-controle. Se não forem comparadas doses diferentes, ele não dirá se aumentar ou diminuir a dose melhora a resposta.

Antes de desenhar e começar um ensaio clínico, é necessário um volume considerável de trabalho preliminar ou fundamental, que quantifique os resultados do novo fármaco nos pacientes. A questão básica ou hipótese do ensaio clínico é mais simples do que a tratada pela maioria dos ensaios biológicos. Entretanto, a organização dos ensaios clínicos, com a dificuldade para evitar a tendenciosidade, é incomparavelmente mais complicada, demorada e cara do que qualquer ensaio biológico laboratorial. Desse modo, os estudos observacionais podem ser mais práticos ou adequados para averiguar a existência de efeitos adversos raros, para os quais é necessário que haja amostras maiores e um tempo de acompanhamento mais prolongado.

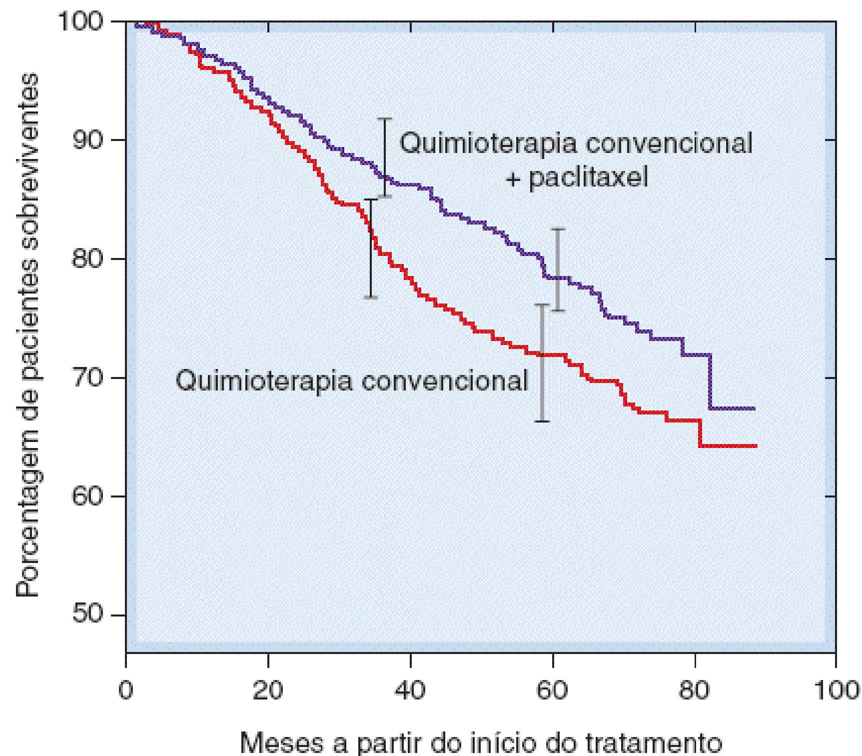


Figura 8.5 Curvas de sobrevida livre da doença durante 8 anos de um grupo de pacientes com câncer de mama tratados somente com quimioterapia convencional (629 pacientes), ou com a adição de paclitaxel (613 pacientes), mostrando melhora altamente significativa (p = 0,006) pelo tratamento com paclitaxel. As barras de erros representam intervalos com 95% de confiança. (Redesenhada de Martin *et al*., 2008. J. Natl. Cancer Inst. 100, 805–814.)

COMO EVITAR TENDENCIOSIDADES

Existem três estratégias principais que visam minimizar a tendenciosidade nos ensaios clínicos:

1. Distribuição ao acaso (randomização).
2. Técnica do duplo-cego.
3. Seguimento rigoroso e averiguação dos resultados.

Se dois tratamentos, A e B, estão sendo comparados em uma série de pacientes selecionados, a forma mais simples de distribuição ao acaso é alocar cada paciente em A ou B por referência a uma série de números aleatórios, lançar uma moeda ou mesmo por loteria. Em um ensaio clínico

adequadamente randomizado, nem o paciente nem o investigador devem ter influência no tratamento que o paciente acabará por receber. Uma das dificuldades, especialmente se os grupos forem pequenos, é que os dois grupos não tenham boa equivalência em relação a características como idade, sexo ou gravidade da doença. A *distribuição randomizada estratificada* evita esse problema ao dividir os indivíduos em faixas etárias, gênero, nível de gravidade ou outras categorias, e usar a alocação aleatória para A ou B dentro de cada categoria. É possível tratar duas ou mais características da população em estudo dessa maneira, mas o número de categorias pode aumentar rapidamente, e o processo fica prejudicado se o número de indivíduos em cada grupo for muito pequeno. Além de evitar os erros resultantes do desequilíbrio entre os grupos, a estratificação também pode permitir conclusões mais sofisticadas. Por exemplo, B pode mostrar-se melhor do que A em determinado grupo de pacientes, mesmo que, na avaliação geral, ele não seja melhor.

A técnica do duplo-cego, segundo a qual nem o indivíduo nem o pesquisador sabem que tipo de tratamento está sendo administrado, é usada para minimizar a tendenciosidade subjetiva. Já se demonstrou, inúmeras vezes, que, com a melhor das intenções, pacientes e pesquisadores contribuem para a ocorrência de tendenciosidade se souberem quem está recebendo determinado tratamento. O conhecimento da intervenção específica do ensaio pode levar a alterações no manejo clínico, bem como viés de coleta e de mensuração dos resultados. Embora a técnica do duplo-cego seja uma proteção importante, nem sempre é possível utilizá-la. Uma dieta, por exemplo, raramente pode ser disfarçada e, com fármacos, os efeitos podem revelar aos pacientes o que estão tomando e predispô-los a fazer relatos influenciados por esse conhecimento.[9] No entanto, o procedimento duplo-cego, em geral, com as devidas precauções para disfarçar as pistas, como, por exemplo, o gosto ou a aparência dos dois fármacos, é realizado sempre que possível.[10] Caso a técnica do duplo-cego não seja possível, uma solução viável será a utilização de assessores para monitorar os resultados que desconheçam os tratamentos utilizados.

Os ensaios clínicos de elevada qualidade apresentam intervalos de tempo pré-especificados de seguimento, durante os quais os resultados são mensurados de uma forma definida. Caso ocorra desistência do estudo pelos

pacientes (*drop out*) ou se estes faltarem ao seguimento por acharem que a intervenção não melhorou os seus sintomas, os resultados do estudo podem continuar incompletos ou ser potencialmente enviesados. O seguimento inadequado ou dados ausentes podem ter como consequência a não detecção de resultados importantes (como efeitos adversos graves).

TAMANHO DA AMOSTRA

Considerações éticas e financeiras determinam que o ensaio envolva um número mínimo necessário de indivíduos, e muito raciocínio estatístico tem sido empregado na decisão de quantos pacientes são necessários para produzir um resultado útil, com significado estatístico (cálculo da *potência*). Os resultados de um ensaio não podem ser absolutamente conclusivos, porque se baseiam em uma amostra de pacientes (selecionada com base em critérios específicos de elegibilidade), existindo sempre a possibilidade de a amostra da população escolhida ser atípica. Assim, os resultados do ensaio podem não ser generalizados à prática clínica usual.

A decisão do tamanho adequado da amostra deve ser baseada no tipo de objetivo pretendido, isto é, demonstrar que dois tratamentos são equivalentes (p. ex., um novo tratamento não é inferior ao que atualmente já é utilizado) ou demonstrar que existe uma diferença significativa entre intervenções. Dois tipos de conclusões errôneas são possíveis, chamadas de *erros do tipo I* e do *tipo II*. Um erro do tipo I ocorre se os resultados mostram uma diferença entre A e B quando, na realidade, não existe (falso-positivo). Um erro do tipo II ocorre quando não se encontra qualquer diferença entre A e B, embora, na verdade, sejam diferentes (falso-negativo). Um fator essencial que determina o tamanho da amostra necessária é o grau de certeza que o pesquisador deseja ter para evitar a ocorrência de um desses dois tipos de erro. A probabilidade de cometer um erro do tipo I é expressa como a *significância* do resultado. Afirmar que A e B são diferentes em um nível de significância de $p < 0{,}05$ implica que a probabilidade de se obter um resultado falso-positivo (ou seja, de se incorrer em um erro do tipo I) é menor do que 1 em 20. Para a maioria dos propósitos, esse nível de significância é considerado aceitável como base para tirar conclusões.

A probabilidade de detectar uma diferença genuína existente entre intervenções e evitar um erro tipo II é designada como *potência* de ensaio.

Existe uma tendência de tolerar mais os erros do tipo II do que os erros do tipo I, sendo em geral aceitável desenhar ensaios com um poder de 0,8 a 0,9, o que significa que a hipótese de se detectar um efeito verdadeiro é de 80 a 90%. Uma amostra maior aumenta o poder, bem como a capacidade para detectar potenciais diferenças existentes.

O segundo fator que determina o tamanho da amostra é a magnitude da diferença entre A e B que é considerada clinicamente importante. Por exemplo, para detectar que um tratamento reduz a mortalidade de determinada condição em pelo menos 10 pontos porcentuais, digamos de 50% (no grupo-controle) para 40% (no grupo tratado), seriam necessários 850 indivíduos se quiséssemos obter um nível de significância de $p < 0,05$ e uma potência de 0,9. Se estivéssemos satisfeitos em detectar apenas um efeito significativo do tratamento na redução de 20% na mortalidade (e provavelmente deixar de detectar uma redução de 10 pontos), seriam necessários somente 210 pacientes. Nesse exemplo, deixar de detectar uma redução real de 10 pontos porcentuais na mortalidade poderia resultar no abandono de um tratamento que salvaria 100 vidas para cada 1.000 pacientes tratados – um erro extremamente sério do ponto de vista da sociedade. Esse exemplo simples enfatiza a necessidade de se avaliarem os benefícios clínicos (cuja quantificação, em geral, é difícil) em paralelo com as considerações estatísticas (que são friamente objetivas) no planejamento dos ensaios.

▼ Um ensaio pode apresentar um resultado significativo (de benefício ou risco) antes de atingir o número planejado de pacientes; por isso, é comum fazer análises em intervalos no transcurso do ensaio (por uma equipe independente de *monitoramento dos dados*, para que o grupo do ensaio não tenha conhecimento dos resultados). Se essa análise fornecer um resultado conclusivo ou se mostrar que a continuação não fornecerá um resultado conclusivo (*i. e.*, futilidade), o ensaio poderá ser encerrado, reduzindo o número de pacientes testados. Em um ensaio de grande escala (Betablocker Heart Attack Trial Research Group, 1982) sobre o valor do tratamento a longo prazo com **propranolol**, um β-bloqueador adrenérgico (ver

Capítulo 15) usado após crises cardíacas, os resultados intermediários mostraram significativa redução da mortalidade, o que levou ao encerramento precoce do ensaio. Outro ensaio, o *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST, Echt *et al*., 1991), foi interrompido porque o grupo de tratamento mostrou mortalidade aumentada em relação ao grupo placebo, ao contrário das expectativas.

Recentemente, a tendência é a realização de testes em larga escala, a fim de permitir a comparação do emprego de diferentes protocolos de tratamento em diferentes grupos de pacientes. Um bom exemplo é o ensaio ALLHAT de diferentes fármacos anti-hipertensivos e redutores de lipídios para melhorar a resposta no caso de doença cardiovascular (ver Capítulo 23). Essa corrida entre 1994 e 2002 custou 130 milhões de dólares americanos, e envolveu mais de 42 mil pacientes em 623 centros de tratamento, com um exército de coordenadores e administradores para mantê-lo funcionando. Uma de suas amplas conclusões foi que um fármaco mais barato e diurético caseiro utilizado havia mais de 50 anos mostrava-se mais eficaz que fármacos anti-hipertensivos mais recentes e mais caros.[11]

MENSURA3ΓO DOS RESULTADOS CLHNICOS

A medida dos resultados clínicos pode ser uma tarefa complicada e tem se tornado cada vez mais complexa conforme aumenta a preocupação da sociedade com a avaliação da eficácia dos procedimentos terapêuticos em termos de melhora da esperança e da qualidade de vida e dos benefícios sociais e econômicos. Foram propostas e testadas diversas escalas para avaliar a "qualidade de vida relacionada com a saúde" (Walley e Haycocks, 1997), e a tendência é combiná-las com medidas da expectativa de vida para chegar ao índice "anos de vida ajustados à qualidade" (QALY) como uma medida geral de eficácia terapêutica, que, ao avaliar o benefício geral, tenta combinar tanto o tempo de sobrevida quanto o alívio do sofrimento.[12] No

planejamento de ensaios clínicos, é necessário decidir antecipadamente qual é sua finalidade e definir apropriadamente a forma de mensuração dos resultados, especialmente à luz da ênfase moderna, de que os resultados são importantes para os pacientes.

A mensuração dos benefícios do paciente a longo prazo pode levar anos, razão pela qual os efeitos clínicos objetivos, como diminuição da pressão arterial, melhora da condutância das vias respiratórias ou alteração da contagem de leucócitos, são frequentemente usados como medidas de resultados dos ensaios. Esses *marcadores substitutos* refletem alterações fisiopatológicas das quais, provavelmente, o paciente não tem conhecimento. Em muitos casos, mas não sempre, essas alterações se correlacionam bem com o resultado clínico, na medida em que afeta o paciente. No ensaio CAST (ver anteriormente), foi descoberto que os fármacos antiarrítmicos suprimem certas arritmias ventriculares (o marcador substituto), mas *aumentam* as mortes súbitas cardíacas. Assim, as autoridades reguladoras estão muito cautelosas em relação à aceitação desses parâmetros substitutos como medida de benefícios efetivos para o paciente.

PLACEBOS

▼ O placebo é um medicamento simulado que não contém qualquer princípio ativo (ou, alternativamente, uma simulação de procedimento cirúrgico, dieta ou outro tipo de intervenção terapêutica) que o paciente acredite ser (ou que poderia ser, no contexto de um ensaio com controle) verdadeiro. Acredita-se que a "resposta ao placebo" (ver revisão de Enck *et al*., 2013) tenha forte efeito terapêutico,[13] produzindo efeito benéfico significativo em cerca de um terço dos pacientes. Enquanto muitos ensaios clínicos incluem um grupo-placebo que apresenta melhoras, apenas uma pequena minoria comparou esse grupo diretamente com controles não tratados, especialmente nos casos em que a história natural da doença é a resolução dos síntomas sem nenhuma intervenção. O papel do placebo é um assunto de grande debate, sendo defendido por

alguns que o placebo apresenta um efeito limitado, exceto talvez nos ensaios envolvendo dor ou náuseas (Hróbjartsson e Gøtzsche, 2010), enquanto outros relatam importantes efeitos clínicos com o placebo (Howick *et al*., 2013). Existe, ainda, um crescente número de ensaios clínicos pragmáticos em que os novos tratamentos são comparados com o tratamento "padrão ou usual", em oposição ao construto artificial de um comprimido placebo que não representa o que o paciente iria receber na prática clínica.

Os riscos do tratamento com placebo não devem ser subestimados. O uso de medicamentos ativos pode ser retardado. O inevitável elemento de decepção[14] pode minar a confiança que os pacientes têm na integridade dos médicos. É possível produzir um estado de "dependência terapêutica" em pessoas que não estão doentes, pois não existe um meio de determinar se o paciente ainda "precisa" do placebo.

METANБLISE

▼ Por meio de técnicas de estatística, é possível combinar os dados obtidos em diversos ensaios (desde que cada um tenha obedecido a um protocolo aleatório) para obter potência e significância maiores. Esse procedimento, conhecido como *metanálise* ou *análise de revisão*, pode revelar-se muito útil para se chegar a uma conclusão baseada em diversos ensaios publicados, alguns dos quais, inclusive, indicando superioridade do tratamento de teste sobre o controle, enquanto outros não chegaram a essa conclusão. Como procedimento objetivo, com seleção de estudo definida e critérios de avaliação da qualidade, é certamente preferível ao processo do tipo "escolha o que quiser" para formação de opinião pela maioria das pessoas quando confrontada com dados contraditórios. Entretanto,

apresenta diversas desvantagens (Naylor, 1997), sendo as principais a suscetibilidade do relatório seletivo dos resultados e a “tendenciosidade da publicação”, pois estudos negativos (ou achados desfavoráveis) apresentam menor probabilidade de publicação do que as pesquisas positivas, em parte porque são considerados menos interessantes ou, mais seriamente, porque sua publicação afetaria o negócio da companhia farmacêutica que efetuou o estudo.[15] A contagem dupla, que ocorre quando os mesmos dados são incorporados em mais de um relatório, é outro problema.

A literatura publicada de estudos clínicos contém ensaios mal desenhados e não confiáveis. A “Cochrane Collaboration” (<www.cochrane.org>) revisa cuidadosamente a literatura e produz *revisões sistemáticas* que coletam e combinam apenas dados dos estudos (de fármacos e outras intervenções terapêuticas) que obedecem a critérios de qualidade estritos. Estão disponíveis cerca de 7.000 sumários com essa qualidade-padrão, que fornecem os dados mais confiáveis de avaliação de estudos em uma vasta gama de fármacos terapêuticos.

BALAN3O DE RISCOS E BENEFHCIOS

Hndice terapкutico

▼ O conceito de índice terapêutico tem por objetivo fornecer uma medida da margem de segurança de um fármaco, chamando a atenção para a relação entre as doses efetivas e tóxicas:

$$\text{Índice terapêutico} = DL_{50}/DE_{50}$$

em que DL_{50} é a dose letal em 50% da população e DE_{50} é a dose “eficaz” em 50%. Obviamente, isso só pode ser medido em

animais, e não se trata de um guia útil para a segurança de um medicamento em uso clínico, por vários motivos:

- A DL_{50} não reflete a incidência de efeitos adversos no uso terapêutico[16]
- A DE_{50}, em geral, não é definível, pois depende da medida de eficácia adotada. Por exemplo, a DE_{50} do **ácido acetilsalicílico** usado para cefaleia leve é muito menor do que para seu uso como fármaco antirreumático
- A eficácia e a toxicidade estão sujeitas à variabilidade entre indivíduos. As diferenças individuais na dose eficaz ou na dose tóxica de um fármaco tornam este inerentemente menos previsível e, portanto, menos seguro, embora isso não se reflita no índice terapêutico.

Ensaios clínicos 

- Um ensaio clínico é um tipo especial de bioensaio realizado para se comparar a eficácia clínica de um novo fármaco ou procedimento com a de um fármaco ou procedimento conhecido (ou placebo)
- Simplificando, seu objetivo é a comparação direta do desconhecido (A) com um padrão (B) em um só nível de dose. O resultado pode ser: "B melhor que A", "B pior que A" ou "nenhuma diferença detectada". Compara-se a eficácia, e não a potência
- Para evitar tendenciosidade, os ensaios clínicos devem ser:
  - *Controlados* (comparação de A com B, e não um ensaio apenas com A)
  - *Ao acaso* (os pacientes são divididos aleatoriamente entre A e B)
  - *Duplos-cegos* (nem o paciente nem o assistente sabem o que está sendo usado, A ou B)
- Podem ocorrer erros do tipo I (ao se concluir que A é melhor que B quando a diferença se deve ao acaso) e erros do tipo II (ao se concluir que A não é melhor que B porque não se detectou a real diferença); a probabilidade de ocorrer um desses erros diminui à medida que a qualidade metodológica, o tamanho da amostra e o número de pontos aumentam
- A análise intermediária dos dados, realizada por um grupo independente, pode ser utilizada como base para encerrar o ensaio prematuramente, se os dados já forem conclusivos ou se for improvável a obtenção de um resultado confiável
- Todos os experimentos realizados com seres humanos necessitam da aprovação de um comitê de ética independente
- Os ensaios clínicos exigem planejamento e execução muito cuidadosos, sendo inevitavelmente caros
- As medidas dos resultados clínicos podem ser:
  - Medidas fisiológicas (p. ex., pressão sanguínea, testes de função hepática, função respiratória)
  - Resultado a longo prazo (p. ex., sobrevida ou livre de recorrência)

- Avaliações subjetivas (p. ex., alívio da dor, humor)
- Medidas de "*qualidade de vida*" global;
- "*Anos de vida ajustados à qualidade*" (QALY), que combinam sobrevida com qualidade de vida

• A metanálise é uma técnica estatística adotada para reunir os dados de diversos ensaios independentes.

Outras medidas de riscos e benefнcios

▼ Formas alternativas de se quantificarem os riscos e benefícios dos fármacos no uso clínico têm recebido muita atenção. Uma estratégia útil é estimar, com base em dados de ensaios clínicos, a proporção de pacientes do grupo de teste e do grupo-controle que apresentarão (A) um nível definido de benefício clínico (p. ex., sobrevida superior a 2 anos, alívio de dor em um nível predeterminado, determinada redução da perda cognitiva) e (B) um grau definido de efeitos adversos. Essas estimativas da proporção entre pacientes que exibem reações benéficas e aqueles com reações adversas podem ser expressas como o *número necessário para tratar* (NNT; isto é, o número de pacientes que precisam ser tratados para que um apresente determinado efeito, benéfico ou adverso). Por exemplo, em um ensaio recente de alívio de dor por fármacos antidepressivos comparados com placebo, os resultados foram: para benefício (um nível determinado de alívio da dor), NNT = 3; para efeitos adversos leves, NNT = 3; para efeitos adversos importantes, NNT = 22. Assim, de 100 pacientes tratados com o fármaco, uma média de 33 apresentará alívio da dor, 33 terão efeitos adversos leves e quatro ou cinco apresentarão efeitos adversos importantes, informação que se revela útil para nortear as decisões terapêuticas. Uma vantagem desse tipo de análise é que pode levar em consideração a gravidade da doença ao

quantificar o benefício. Assim, se o fármaco A diminui a mortalidade de uma doença geralmente fatal pela metade (reduzindo de 50% para 25%), o NNT para salvar uma vida é 4; se o fármaco B reduz a mortalidade de uma doença raramente fatal pela metade (reduzindo de 5% para 2,5%), o NNT para salvar uma vida é 40. A despeito de outras considerações, o fármaco A é considerado mais valioso que o fármaco B, ainda que ambos reduzam a mortalidade pela metade. Além disso, o médico deve entender que, para salvar uma vida com o fármaco B, 40 pacientes devem ser expostos a um risco de efeitos adversos, enquanto apenas quatro são expostos para cada vida salva pelo fármaco A.

Determinação dos riscos e benefícios



- O *índice terapêutico* (dose letal para 50% da população dividida pela dose eficaz para 50%) é insatisfatório como medida de segurança do fármaco porque:
  - Baseia-se nas informações de toxicidade em animais, que podem não refletir formas de toxicidade ou efeitos adversos clinicamente importantes
  - Não leva em conta as reações tóxicas idiossincráticas
- Medidas mais sofisticadas de análise risco-benefício para fármacos em uso clínico estão aparecendo, inclusive o princípio do *número necessário para tratar* (NNT).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referências gerais

Colquhoun, D., 1971. Lectures on Biostatistics. Oxford University Press, Oxford. (*Livro-texto clássico*)

Kirkwood, B.R., Sterne, J.A.C., 2003. Medical Statistics, second ed. Blackwell, Malden. (*Livro introdutório e claro apresentando princípios e métodos estatísticos*)

Walley, T., Haycocks, A., 1997. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br. J. Clin. Pharmacol. 43, 343–348. (*Introdução útil aos princípios analíticos que estão se tornando cada vez mais importantes para aqueles que elaboram as regulamentações terapêuticas*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411–415. (*Primeiro trabalho a descrever a endotelina – uma caracterização notavelmente completa de um novo e importante mediador*)

Métodos moleculares

Lohse, M.J., Nuber, S., Hoffmann, C., 2012. Fluorescence/bioluminescence resonance energy transfer techniques to study G protein-coupled receptor activation and signaling. Pharmacol. Rev. 64, 299–336. (*Revisão dos métodos modernos com base em fluorescência para o estudo da função dos receptores acoplados à proteína G*)

Nygaard, R., Zou, Y., Dror, R.O., et al., 2013. The dynamic process of β(2)-adrenergic receptor activation. Cell 152 (3), 532–542. (*Revisão que demonstra o uso das técnicas modernas de espectroscopia para medir os efeitos dos ligantes na conformação dos receptores*)

Modelos animais

Offermanns, S., Hein, L. (Eds.), 2004. Transgenic models in pharmacology. Handb. Exp. Pharmacol. 159. (*Uma série de revisões abrangentes, descrevendo modelos de camundongos transgênicos utilizados para estudar os diferentes mecanismos farmacológicos e estados de doenças*)

Ristevski, S., 2005. Making better transgenic models: conditional, temporal, and spatial approaches. Mol. Biotechnol. 29, 153–164. (*Descrição de métodos para controlar a expressão transgênica*)

Rudolph, U., Moehler, H., 1999. Genetically modified animals in pharmacological research: future trends. Eur. J. Pharmacol. 375, 327–337. (*Boa revisão da utilização de animais transgênicos em pesquisa farmacológica, inclusive com o uso de modelos de doenças*)

Ensaios clínicos

Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. JAMA 247, 1707–1714. (*Um ensaio concluído precocemente quando surgiram evidências claras de benefício*)

Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchell, L.B., et al., 1991. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N. Engl. J. Med. 324, 781–788. (*Estudo importante que mostra que os fármacos antiarrítmicos, cuja expectativa era a redução da morte súbita depois de um infarto, têm efeito oposto*)

Enck, P., Bigel, U., Schedlowski, M., Rief, W., 2013. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat. Rev. Drug Discov. 12, 191–204. (*Revisão abrangente sobre um fenômeno enganoso*)

Hackshaw, A., 2009. A Concise Guide to Clinical Trials. Wiley Blackwell. (*Livro sucinto e introdutório*)

Howick, J., Friedemann, C., Tsakok, M., et al., 2013. Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 8, e62599.

Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C., 2010. Placebo interventions for all clinical conditions. Cochrane Database Syst. Rev. CD003974.

Kaptchuk, T.J., Friedlander, E., Kelley, J.M., et al., 2010. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLoS ONE 5 (12), e15591. (*Estudo que mostra que os comprimidos placebo têm efeito significativo, mesmo que o paciente saiba que não há ingrediente ativo*)

Naylor, C.D., 1997. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. Br. Med. J. 315, 617–619. (*Cuidadosa revisão dos pontos fortes e fracos da metanálise*)

Sackett, D.L., Rosenburg, W.M.C., Muir-Gray, J.A., et al., 1996. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. Br. Med. J. 312, 71–72. (*Registro ponderado do valor da medicina baseada em evidências – uma importante e recente tendência do pensamento médico*)

[1] Considere os efeitos da cocaína no crime organizado, dos organofosforados usados como “gases dos nervos” na estabilidade das ditaduras ou dos anestésicos para a exequibilidade dos procedimentos cirúrgicos como exemplos de interações moleculares que afetam o comportamento de populações e sociedades.

[2] Em 1988, um grupo japonês (Yanagisawa *et al*., 1988) descreveu, em um único e notável artigo, o ensaio biológico, a purificação, a análise e a síntese química, bem como a clonagem do DNA de um novo peptídio vascular, a *endotelina* (ver Capítulo 23).

[3] Exemplos mais pitorescos de unidades absolutas do tipo que fariam Burn franzir as sobrancelhas são o PHI e a mHelen. A PHI, citada por Colquhoun (1971), significa “índice de pureza de coração”, que mede a habilidade de uma virgem de coração puro transformar, em condições apropriadas, um bode em um jovem de extrema beleza. Já mHelen é uma unidade de beleza; 1 mHelen seria suficiente para lançar um navio ao mar.

[4] Há muitos exemplos de fármacos que se mostram altamente eficazes em animais experimentais (p. ex., na redução do dano cerebral após acidente isquêmico), mas ineficazes em seres humanos (vítimas de derrame). Nessa mesma linha, um trabalho recente sobre os antagonistas da substância P (ver Capítulo 19) mostrou que são muito eficazes em testes animais de analgesia, mas se mostraram inativos nos seres humanos. Nunca saberemos quantos erros na direção oposta poderiam ter ocorrido, pois esses fármacos nunca serão testados na espécie humana.

[5] Com a tecnologia transgênica convencional, a anormalidade genética se expressa durante o desenvolvimento, ocasionalmente demonstrando-se letal ou causando anormalidades significativas. As alterações *transgênicas condicionais* (Ristevski, 2005) permitem que o gene modificado permaneça não expresso até que seja desencadeado pela administração de um promotor químico (p. ex., a **doxiciclina**, um análogo da tetraciclina, no sistema condicional mais usado, o *Cre-Lox*). Essa estratégia evita as complicações dos defeitos do desenvolvimento e adaptações a longo prazo, permitindo a criação de modelos mais precisos de doenças de adultos.

[6] Em 1753, James Lind fez um estudo controlado em 12 marinheiros, demonstrando que laranjas e limões protegiam contra o escorbuto. Entretanto, passaram-se 40 anos antes que a Marinha Britânica agisse segundo seu conselho, e outros 100 anos para que a Marinha dos EUA fizesse o mesmo.

[7] Em alguns lugares, é moda argumentar que exigir evidência da eficácia terapêutica de procedimentos, na forma de estudos controlados, vai contra os dogmas da medicina "holística". Essa é uma visão fundamentalmente anticientífica, pois a ciência só avança ao gerar previsões a partir de hipóteses e submeter essas previsões a testes experimentais. Procedimentos da medicina "alternativa", como homeopatia, aromaterapia, acupuntura ou "desintoxicação", raramente foram testados – e, quando o foram, geralmente não apresentaram eficácia. O movimento da *medicina baseada em evidências* apoia o método científico (Sackett *et al*., 1996), que define critérios rígidos para se avaliar a eficácia terapêutica com base em estudos clínicos controlados e aleatórios, encorajando o ceticismo contra doutrinas terapêuticas cuja eficácia não tenha sido demonstrada.

[8] Até mesmo isso pode ser motivo de controvérsia, pois pacientes inconscientes, com demência ou doenças mentais são incapazes de dar tal consentimento. Mesmo assim, ninguém impediria a realização de ensaios que poderiam oferecer melhores tratamentos a esses pacientes. Ensaios clínicos realizados com crianças são particularmente problemáticos, mas são necessários se formos colocar o tratamento de doenças da infância na mesma base de evidências considerada apropriada aos adultos. Existem muitos exemplos em que a experiência mostrou que as crianças respondem de maneira diferente em comparação aos adultos. Atualmente, há crescente pressão sobre as indústrias farmacêuticas para que façam ensaios com crianças, apesar de sua dificuldade. A mesma preocupação se aplica a ensaios com pacientes idosos.

[9] Não é fácil distinguir uma resposta farmacológica verdadeira de um efeito clínico benéfico, sabendo-se (com base nos efeitos farmacológicos produzidos pela substância) que é o fármaco ativo que está sendo administrado, e não devemos esperar que um simples ensaio clínico resolva um problema semântico tão sutil.

[10] A manutenção do "cego" pode ser problemática. Em uma tentativa de se determinar se a **melatonina** era eficaz na eliminação do *jet lag*, um farmacologista selecionou um grupo de companheiros da mesma profissão que estavam indo a um congresso na Austrália, fornecendo-lhes cápsulas de melatonina ou placebo sem identificação, com um questionário sobre *jet lag* a ser preenchido quando chegassem. Muitos (inclusive um dos autores), com os recursos analíticos à mão, abriram as cápsulas e as jogaram no lixo caso contivessem placebo. Os farmacologistas são apenas humanos.

[11] Embora sem muito impacto até o momento nos hábitos de prescrição, devido à força das indústrias farmacêuticas.

[12] Como se pode imaginar, a relação entre duração e qualidade de vida levanta discussões a respeito das quais provavelmente muitos de nós se sentiriam desconfortáveis. Os economistas, porém, não se sentem assim. Eles abordam o problema levantando questões como: "Quantos anos de vida você estaria disposto a sacrificar para viver o resto da vida livre da deficiência que está vivenciando no momento?" Ou de modo ainda mais perturbador: "Se você pudesse apostar entre viver livre de sua deficiência pelo seu tempo normal de vida ou (caso você perca a aposta) morrer imediatamente, quais probabilidades você aceitaria?" Imagine que seu médico lhe perguntasse isso. "Mas eu só queria algo para minha dor de garganta", protestaria você timidamente.

[13] Seu oposto, o *efeito nocebo*, descreve os efeitos adversos descritos com medicamentos inertes.

[14] De modo surpreendente, a decepção pode mesmo não ser necessária. Kaptchuk *et al*. (2010) descobriram que, em relação aos sintomas da síndrome do cólon irritável, os pacientes que receberam comprimidos de açúcar inertes, assim descritos pelo médico, apresentaram melhora ligeiramente superior em relação àqueles a quem não foi dado comprimido algum. No entanto, o efeito foi pequeno, e os pacientes foram encorajados a pensar que os comprimidos atuavam em "processos de cura mente-corpo".

[15] Para reduzir o viés, foram instituídas medidas para assegurar que a maioria dos ensaios clínicos esteja registrada, e os resultados publicamente disponíveis.

[16] De modo irônico, a **talidomida** – provavelmente o fármaco mais nocivo já comercializado – foi promovida especificamente com base em seu excepcional índice terapêutico (*i. e.*, matava ratos apenas quando administrada em doses extremamente elevadas).

Absorção e Distribuição de Fármacos

9

CONSIDERA3XES GERAIS

Os processos físicos de difusão, passagem através de membranas, ligação a proteínas plasmáticas e partição entre o tecido adiposo e outros tecidos são a base da absorção e distribuição dos fármacos. Esses processos são descritos, seguidos de uma discussão mais específica do processo de absorção de fármacos e de problemas práticos relacionados com as vias de administração e da sua distribuição para os diferentes compartimentos do organismo. São descritas as interações de fármacos causadas pelo fato de um fármaco alterar a absorção ou distribuição de outro. Em uma seção final, consideramos brevemente os sistemas especiais de administração de fármacos, que foram desenvolvidos para levar esses fármacos de maneira eficiente e seletiva até seus locais de ação.

INTRODU3ГO

A disponibilização do fármaco é dividida em quatro estágios denominados "ADME":

- **A**bsorção a partir do local de administração
- **D**istribuição pelo organismo
- **M**etabolização

- **E**liminação.

Os aspectos gerais da absorção e distribuição de fármacos são considerados aqui, juntamente com as vias de administração. A absorção e a distribuição de anestésicos gerais por inalação (um caso especial) são descritas no Capítulo 42. A metabolização e a eliminação são discutidas no Capítulo 10. Começaremos com a descrição dos processos físicos que fundamentam a disponibilidade dos fármacos.

PROCESSOS FHSICOS ENVOLVIDOS NA TRANSLOCA3ГO DAS MOLЙCULAS DO FБRMACO

As moléculas do fármaco movem-se pelo organismo de duas maneiras:

- Fluxo de massa (*i. e.*, na corrente sanguínea, líquido linfático ou cerebrospinal)
- Difusão (*i. e.*, molécula a molécula, cobrindo distâncias curtas).

A natureza química de um fármaco não importa para sua transferência por fluxo de massa. O sistema cardiovascular proporciona um sistema rápido de distribuição a longa distância. Por outro lado, as características de difusão diferem muito entre os diversos fármacos. Em particular, a capacidade de atravessar barreiras hidrofóbicas é fortemente influenciada pela lipossolubilidade. A difusão aquosa faz parte do mecanismo geral de transporte dos fármacos, pois é esse processo que aproxima ou afasta as moléculas dos fármacos de barreiras não aquosas. A velocidade de difusão de uma substância depende principalmente de seu tamanho molecular, pois o *coeficiente de difusão* é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular. Consequentemente, enquanto moléculas grandes se difundem mais lentamente que as pequenas, a variação com o peso molecular é pouco significativa. Os fármacos clássicos com “molécula pequena” apresentam um peso molecular entre 200 e 1.000 Da, sendo que as variações na velocidade de difusão aquosa apresentam apenas um pequeno efeito no seu comportamento farmacocinético global. Por outro lado, os medicamentos biofarmacêuticos são, normalmente, moléculas muito maiores (ver Capítulo 5). Assim, o peso molecular de um anticorpo monoclonal é de cerca de 150

kDa e o de um pequeno RNA de interferência, de 7,5 kDa. Assim, a difusão pode ser uma importante limitação à velocidade de início de ação dos medicamentos biofarmacêuticos.

Para fármacos de moléculas pequenas, podemos considerar o corpo como uma série de compartimentos interligados, bem misturados, dentro dos quais a concentração dos fármacos é uniforme. É o movimento *entre* os compartimentos, geralmente envolvendo a passagem por barreiras não aquosas, que determina onde e por quanto tempo um fármaco estará presente no organismo depois de administrado. O Capítulo 11 discute a análise do movimento de um fármaco com o auxílio de um modelo compartimental simples.

MOVIMENTO DAS MOLЙCULAS DE FБRMACOS ATRAVЙS DAS BARREIRAS CELULARES

As membranas celulares formam as barreiras entre os compartimentos aquosos do organismo. Uma única camada de membrana separa os compartimentos intracelular e extracelular. Uma barreira epitelial, como a mucosa gastrintestinal ou o túbulo renal, consiste em uma camada de células estreitamente conectadas, de modo que as moléculas devem atravessar pelo menos duas membranas celulares (a interna e a externa) para passar de um lado para o outro. A disposição anatômica e a permeabilidade do endotélio vascular (a camada celular que separa os compartimentos intra e extravascular) variam entre tecidos. As fendas entre as células endoteliais estão preenchidas com matriz proteica frouxa que atua como um filtro, retendo moléculas grandes e possibilitando a passagem de moléculas menores. O limite do tamanho molecular não é exato: a água é transferida rapidamente, enquanto moléculas de 80.000 a 100.000 Da são transferidas muito lentamente. Em algumas regiões, especialmente na *barreira hematencefálica* (p. 129) do sistema nervoso central (SNC) e na placenta, existem junções oclusivas entre as células, e o endotélio está envolto por uma camada impermeável de células periendoteliais (*pericitos*). Essas características evitam que moléculas potencialmente perigosas penetrem no cérebro ou no feto, e têm consequências importantes para a distribuição e a atividade dos fármacos.

Em outros órgãos (p. ex., fígado e baço), o endotélio não é contínuo, o que torna possível livre passagem entre as células. No fígado, os hepatócitos formam a barreira entre os compartimentos intra e extravascular e assumem diversas funções das células endoteliais. As glândulas endócrinas contêm um endotélio fenestrado que facilita a transferência de hormônios e outras moléculas para a corrente sanguínea através de poros no endotélio. A formação do endotélio fenestrado é controlada pelo específico fator de crescimento endotelial vascular derivado de glândula endócrina (EG-VEGF; do inglês, *endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*). As células endoteliais que revestem as vênulas pós-capilares apresentam funções especializadas relacionadas com a migração de leucócitos e inflamação, e a sofisticação da junção intercelular pode ser apreciada pelo fato de que a migração leucocitária pode ocorrer sem qualquer extravasamento detectável de água ou pequenos íons (ver Capítulo 7).

As moléculas pequenas atravessam as membranas celulares de quatro maneiras principais (Figura 9.1):

- Por difusão direta através dos lipídios
- Combinando-se com um *transportador de soluto* (SLC; do inglês, *solute carrier*) ou outro transportador de membrana
- Por difusão através de poros aquosos formados por glicoproteínas de membrana especiais (*aquaporinas*) que atravessam os lipídios
- Por *pinocitose*.

Dessas vias, a difusão através de lipídios e o transporte mediado por transportadores são particularmente importantes com relação aos mecanismos farmacocinéticos.

▼ A difusão através das aquaporinas é provavelmente importante na transferência de gases, como o dióxido de carbono, mas os poros têm um diâmetro muito pequeno (em torno de 0,4 nm) para possibilitar a passagem da maioria das moléculas de fármacos (que geralmente excedem 1 nm de diâmetro). Consequentemente, a distribuição dos fármacos não é

apreciavelmente anormal em pacientes com doenças genéticas que afetam as aquaporinas. A pinocitose envolve a invaginação de parte da membrana celular e a captação, dentro da célula, de uma pequena vesícula contendo constituintes extracelulares. O conteúdo da vesícula pode, então, ser liberado dentro da célula ou extruído no outro lado desta. Esse mecanismo parece ser importante para o transporte de algumas macromoléculas (p. ex., a **insulina**, que cruza a barreira hematencefálica por esse processo), mas não para moléculas pequenas.

Difusro liphdica

As moléculas apolares (nas quais os elétrons estão distribuídos uniformemente) dissolvem-se livremente na camada lipídica da membrana, difundindo-se prontamente através das membranas celulares. O número de moléculas que atravessam a membrana por unidade de área na unidade de tempo é determinado pelo *coeficiente de permeabilidade*, *P*, e pela diferença de concentração nos dois lados da membrana. As moléculas permeantes devem estar presentes em número suficiente na membrana e ser móveis dentro dela para que ocorra uma passagem rápida. Assim, dois fatores físico-químicos contribuem para *P*, quais sejam, a *solubilidade* na membrana (que pode ser expressa como o coeficiente de partição para a substância distribuída entre a fase da membrana e o ambiente aquoso) e a *difusibilidade*, que é a medida da mobilidade das moléculas na camada lipídica, sendo expressa como um coeficiente de difusão. O coeficiente de difusão varia muito pouco entre os fármacos convencionais, como referido anteriormente e, por isso, a variável mais importante de permeabilidade membranar para fármacos de baixo peso molecular é o coeficiente de partição (Figura 9.2). Muitas características farmacocinéticas de um fármaco – como a velocidade de absorção pelo intestino, a penetração em diferentes tecidos e a extensão da eliminação renal – podem ser previstas por meio do conhecimento da sua solubilidade lipídica.

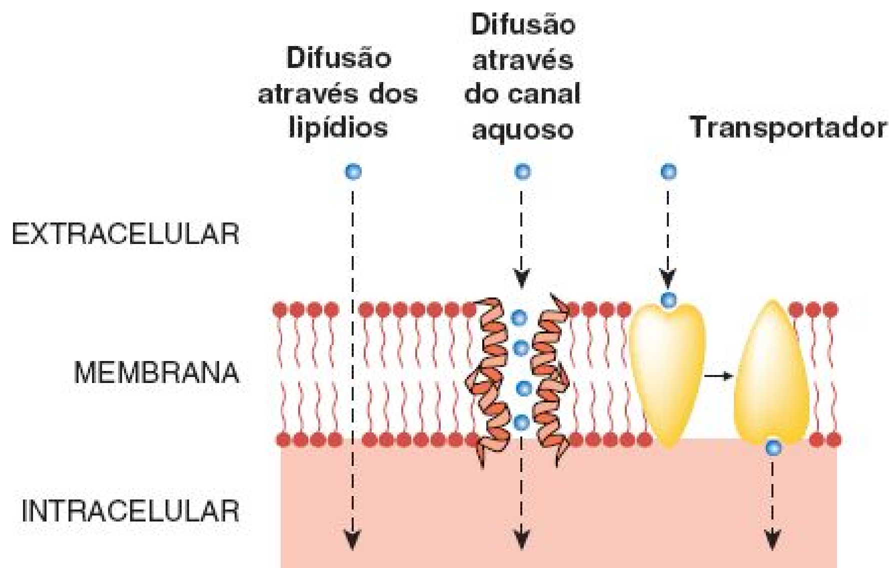


Figura 9.1 **Vias pelas quais os solutos podem atravessar as membranas celulares.** (As moléculas também podem cruzar barreiras celulares por pinocitose.)

Captura iônica

A ionização e a permeabilidade membranar afetam não só a velocidade na qual os fármacos atravessam a membrana, mas também a distribuição em fase de equilíbrio das moléculas de fármacos entre os compartimentos aquosos. As moléculas lipossolúveis difundem-se para dentro das células, onde são metabolizadas (p. ex., por esterases). Estas podem liberar um importante metabólito funcional carregado (e logo impermeável), que fica, consequentemente, preso dentro da célula. Isso tem sido explorado de forma extensa, especialmente para provar a função de mediadores intracelulares como o Ca^{2+} utilizando indicadores fluorescentes como fura-2, que é carregado dentro das células como um éster não carregado e preso na forma carregada (ver, p. ex., Figura 4.2). A mesma abordagem foi utilizada recentemente por químicos farmacêuticos que procuram direcionar os fármacos para alvos intracelulares de ação (vários dos quais em desenvolvimento), dentro de monócitos e macrófagos, utilizando motivos químicos sensíveis a esterases, conjugados com um fármaco como um inibidor de histona deacetilase (ver Capítulo 29). Esta produz um profármaco (ver, p. 131) que transporta o fármaco para dentro das células da

linhagem macrófago/monócito, que expressam seletivamente a carboxilesterase-1 humana, ficando o fármaco carregado preso no citoplasma monocítico, que é o seu local de ação (Needham *et al*., 2011).

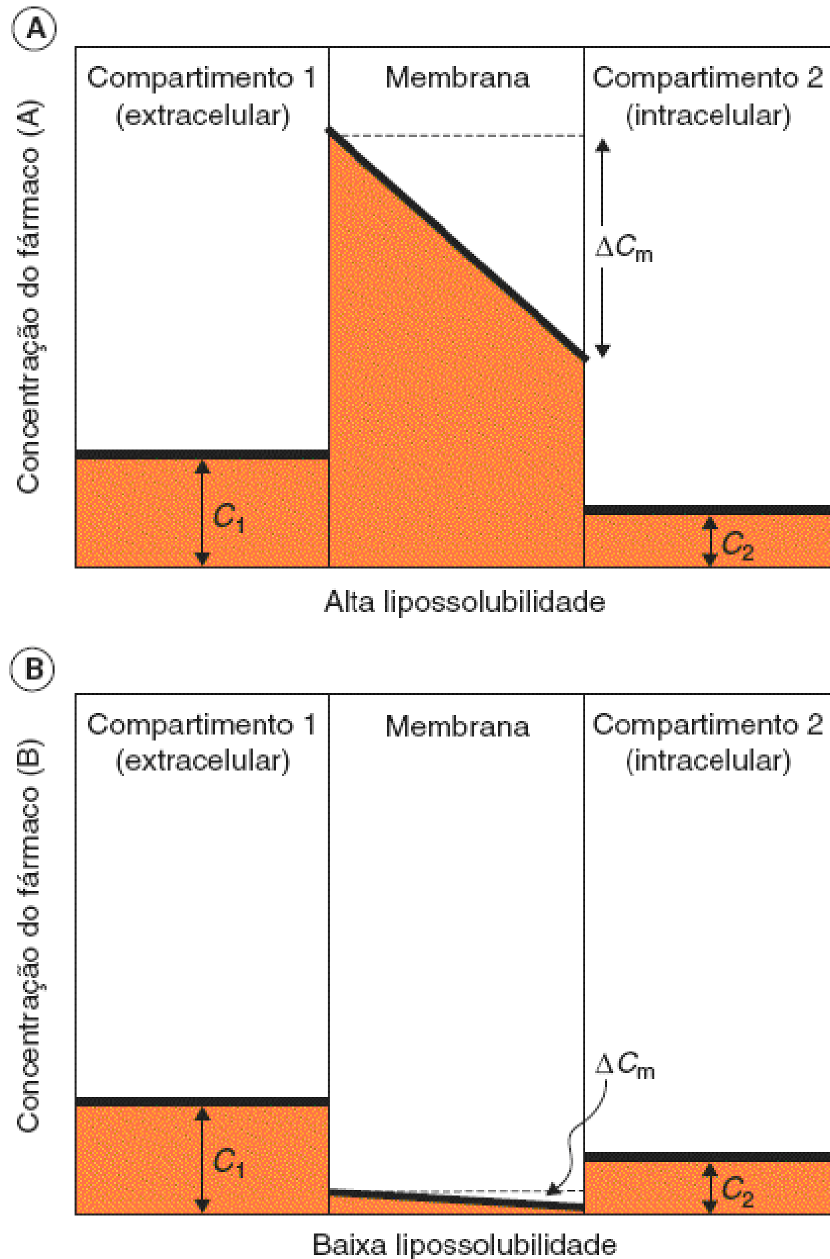


Figura 9.2 **A importância da lipossolubilidade na permeação de membranas. A** e **B.** As figuras mostram o perfil de concentração em uma membrana lipídica que separa dois compartimentos aquosos. Um fármaco lipossolúvel (**A**) está sujeito a um gradiente de

concentração transmembrana ($\triangle C_m$) muito maior que um fármaco que não é lipossolúvel (**B**). Consequentemente, ele se difunde mais rapidamente, apesar de o gradiente de concentração aquoso (C_1 – C_2) ser o mesmo em ambos os casos.

■ pH e ionizaзro

Um fator complicador importante com relação à permeação da membrana é o fato de que muitos fármacos são ácidos ou bases fracas, existindo, portanto, tanto na forma não ionizada quanto na ionizada; a razão entre as duas formas varia com o pH. Para uma base fraca, B, a reação de ionização é:

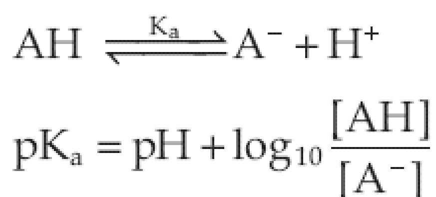


$$BH^+ \xrightleftharpoons{K_a} B + H^+$$

e a constante de dissociação pK_a é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch

$$pK_a = pH + \log_{10}\frac{[BH^+]}{[B]}$$

Para um ácido fraco, AH:



$$AH \xrightleftharpoons{K_a} A^- + H^+$$

$$pK_a = pH + \log_{10}\frac{[AH]}{[A^-]}$$

Em ambos os casos, a espécie ionizada, BH^+ ou A^-, apresenta solubilidade lipídica muito baixa, sendo virtualmente incapaz de difundir-se através de membranas, exceto onde exista um mecanismo específico de transporte. A lipossolubilidade de uma espécie sem carga, B ou AH, depende da natureza química do fármaco; para muitos fármacos, a espécie sem carga é suficientemente lipossolúvel para permitir uma rápida difusão através da membrana, mas existem exceções (p. ex., antibióticos aminoglicosídios; ver

Capítulo 52) em que mesmo a molécula sem carga é insuficientemente lipossolúvel, não apresentando difusão de monta. Em geral, isso se deve aos grupos ligantes de hidrogênio (como as hidroxilas do componente açúcar dos aminoglicosídios) que fazem com que a molécula sem carga fique hidrofílica.

■ Partiзro pelo pH e aprisionamento iфnico

Se existir uma diferença de pH entre os compartimentos corporais, tal pode alterar a distribuição, em fase de equilíbrio, dos fármacos que são ácidos ou tenham bases fracas, mediante na sua ionização. A Figura 9.3 mostra como um ácido fraco (p. ex., **ácido acetilsalicílico**, pK_a de 3,5) e uma base fraca (p. ex., **petidina**, pK_a de 8,6) estariam distribuídos, no equilíbrio, entre três compartimentos do organismo, quais sejam: plasma (pH de 7,4), urina alcalina (pH de 8) e suco gástrico (pH de 3). Em cada compartimento, a razão entre as formas ionizada e não ionizada de um fármaco é determinada pelo seu pK_a e o pH do compartimento. Presume-se que a forma não ionizada possa atravessar a membrana e, consequentemente, alcançar concentrações iguais em cada compartimento, e que a forma ionizada não consiga atravessá-la. O resultado é que, no equilíbrio, a concentração total (ionizada + não ionizada) do fármaco será diferente em cada compartimento, com um fármaco ácido sendo concentrado no compartimento com um pH alto (“aprisionamento iônico”) e vice-versa. Os gradientes de concentração produzidos pelo aprisionamento iônico podem, em teoria, ser muito grandes se houver significativa diferença de pH entre os compartimentos. Assim, o ácido acetilsalicílico apresentaria concentração quatro vezes maior no túbulo renal alcalino que no plasma, e cerca de 6.000 vezes maior no plasma em relação ao meio ácido do estômago. No entanto, é improvável que, na realidade, gradientes tão grandes sejam alcançados, sendo duas as razões: em primeiro lugar, a presunção de impermeabilidade total das formas polares não é realista, e até mesmo uma pequena permeabilidade atenuaria consideravelmente a diferença de concentração que pode ser alcançada; em segundo lugar, os compartimentos do organismo raramente chegam ao equilíbrio. Nem o conteúdo gástrico nem o líquido tubular renal ficam estáticos, e o fluxo de moléculas de fármacos resultante reduz os gradientes de concentração bem abaixo das condições teóricas de equilíbrio. Contudo, o

mecanismo de partição pelo pH explica corretamente alguns dos efeitos qualitativos das alterações de pH em diferentes compartimentos do organismo sobre a farmacocinética de fármacos que são ácidos fracos ou bases fracas, especialmente com relação à eliminação renal e à penetração pela barreira hematencefálica.

A partição pelo pH não é o principal determinante do local de absorção de fármacos no trato gastrintestinal. Isso ocorre em virtude da enorme área de absorção das vilosidades e microvilosidades do íleo, comparada com a área de absorção do estômago, que é muito menor, diminuindo, assim, sua importância. Desse modo, a absorção de um fármaco ácido, como o ácido acetilsalicílico, é aumentada por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (p. ex., **metoclopramida**) e retardada por fármacos que o reduzem (p. ex., a **propantelina**), apesar de o pH ácido do estômago favorecer a absorção de ácidos fracos. A Figura 9.4 mostra valores de pK_a de alguns fármacos comuns.

A partição pelo pH tem várias consequências importantes:

- O aprisionamento da base livre de alguns fármacos antimaláricos (p. ex., **cloroquina**, ver Capítulo 55) no ambiente ácido do vacúolo alimentar do parasito da malária contribui para a interrupção da via de digestão da hemoglobina que é a base do seu efeito tóxico sobre o parasito
- A acidificação da urina acelera a eliminação de bases fracas e retarda a de ácidos fracos (ver Capítulo 10)
- A alcalinização da urina tem o efeito oposto: reduz a eliminação de bases fracas e aumenta a de ácidos fracos
- O aumento do pH do plasma (p. ex., pela administração de bicarbonato de sódio) faz com que ácidos fracos sejam extraídos do SNC para o plasma. O oposto é verdadeiro, ou seja, a redução do pH do plasma (p. ex., pela administração de um inibidor da anidrase carbônica, como a **acetazolamida**, ver Capítulo 30) faz com que ácidos fracos sejam concentrados no SNC, potencialmente aumentando sua neurotoxicidade. Esse conhecimento tem consequências práticas na escolha do método

de alcalinização da urina para o tratamento de uma superdosagem de ácido acetilsalicílico: o bicarbonato e a acetazolamida aumentam o pH urinário e, portanto, facilitam a eliminação dos salicilatos. Por outro lado, o bicarbonato reduz a distribuição de salicilatos no SNC, enquanto a acetazolamida a aumenta.

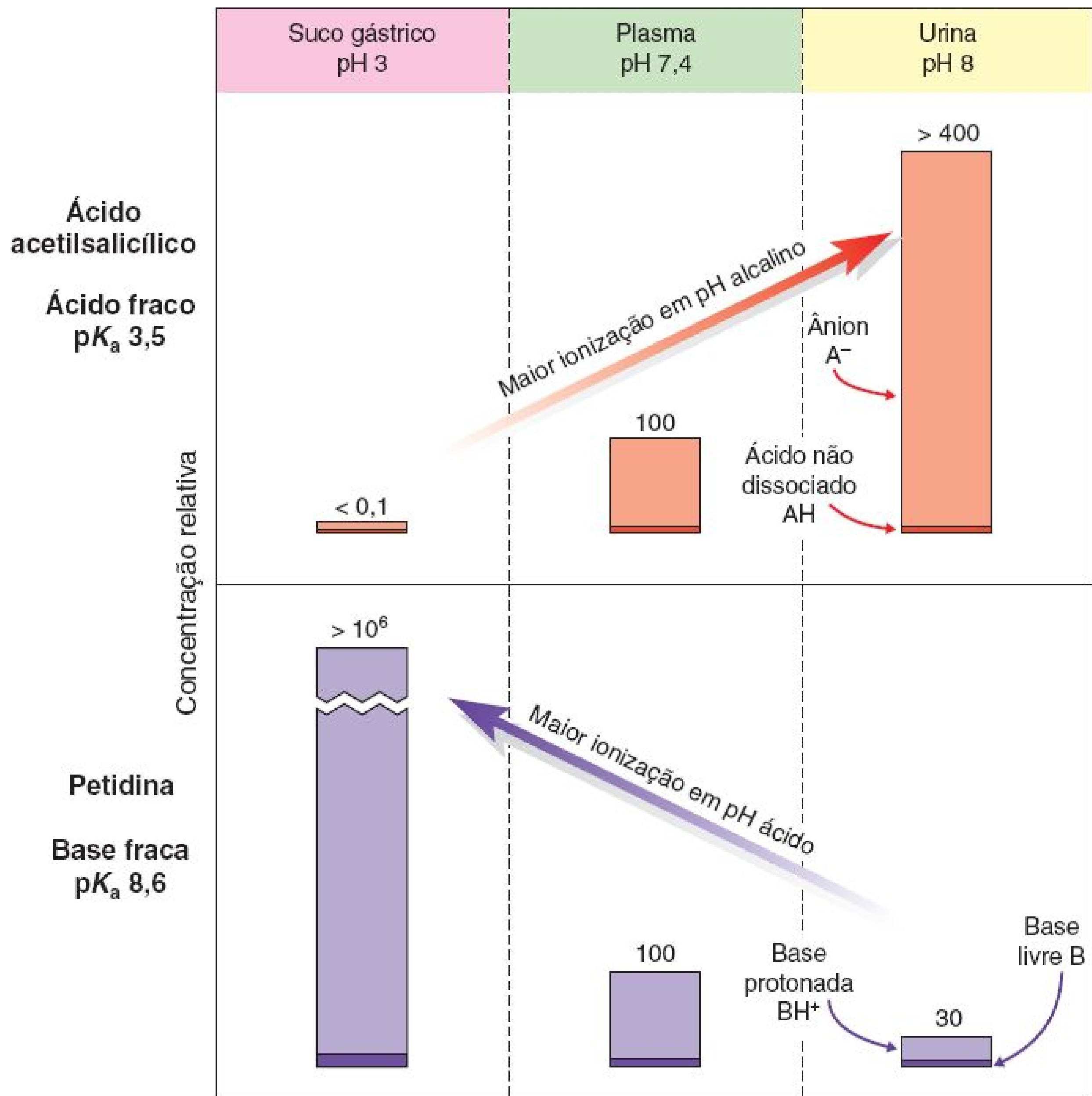


Figura 9.3 **Partição teórica de um ácido fraco (ácido acetilsalicílico) e uma base fraca (petidina) entre compartimentos aquosos (urina, plasma e suco gástrico) de acordo com a diferença de pH entre eles.** Os números representam concentrações relativas (concentração plasmática total = 100). Presume-se que a forma não carregada em cada caso possa atravessar a barreira celular que separa os compartimentos, atingindo, assim, a mesma concentração em todos os três. Variações na ionização fracional em função do pH dão origem a grandes diferenças na concentração total em relação ao plasma.

Transporte mediado por transportadores

Muitas membranas celulares apresentam mecanismos especializados de transporte que regulam a entrada e a saída de moléculas fisiologicamente importantes, tais como açúcares, aminoácidos, neurotransmissores e íons metálicos. São divididos de modo amplo em *transportadores SLC* e *transportadores cassetes de ligação ao ATP* (*ABC*; do inglês, *ATP-binding cassette*). Os primeiros facilitam a movimentação passiva de solutos a favor de seu gradiente eletroquímico, enquanto os últimos são bombas ativas movidas por ATP. Acredita-se que mais de 300 genes humanos codifiquem esses transportadores, a maioria atuando principalmente em substratos endógenos, mas alguns também transportam substâncias exógenas (“xenobióticos”), inclusive fármacos. O papel de tais transportadores nas funções neurotransmissoras é discutido nos Capítulos 14, 15 e 38.

■ Transportadores de cбtions e вnions orgвnicos

Dois SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCT; do inglês, *organic cation transporters*) e de ânions orgânicos (OAT; do inglês, *organic anion transporters*). A molécula transportadora consiste em uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana. Tais sistemas podem operar de maneira puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembranar das espécies transportadas, na direção do seu gradiente eletroquímico. Os OTC

translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo **vecurônio**, **quinina** e **procainamida**. São "uniportadores" (*i. e.*, cada molécula transportadora se liga a uma molécula de soluto de cada vez e a transporta a favor do seu gradiente). O OCT2 (presente nas células do túbulo proximal do rim) concentra fármacos como a **cisplatina** nessas células (um importante fármaco antineoplásico; ver Capítulo 57), resultando na sua nefrotoxicidade seletiva; fármacos relacionados (p. ex., **carboplatina**, **oxaliplatina**) não são transportados pelo OCT2 e são menos nefrotóxicos; a competição pelo OCT2 com a **cimetidina** oferece uma possível proteção contra a nefrotoxicidade da cisplatina (Figura 9.5). Outros SLC estão acoplados ao gradiente eletroquímico de Na^+ ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP (ver Capítulo 4); nesse caso, o transporte pode ocorrer contra o gradiente eletroquímico. Pode haver transporte de uma molécula em troca de outra ("antiporte") ou o transporte de duas moléculas juntas na mesma direção ("simporte"). Os OAT são responsáveis pela secreção renal de uratos, prostaglandinas, algumas vitaminas e *p*-amino hipurato, e de fármacos como a **probenecida**, muitos antibióticos, antivirais, anti-inflamatórios não esteroides e antineoplásicos. A captação é alimentada pela troca com ácidos dicarboxílicos intracelulares (principalmente α-cetoglutarato, em parte derivado do metabolismo celular e em parte devido a cotransporte com o Na^+, que entra nas células a favor de seu gradiente de concentração). A energia metabólica é fornecida pelo ATP pela troca Na^+/K^+. Como o transporte mediado por transportadores envolve uma etapa de ligação, ele apresenta características de saturação.

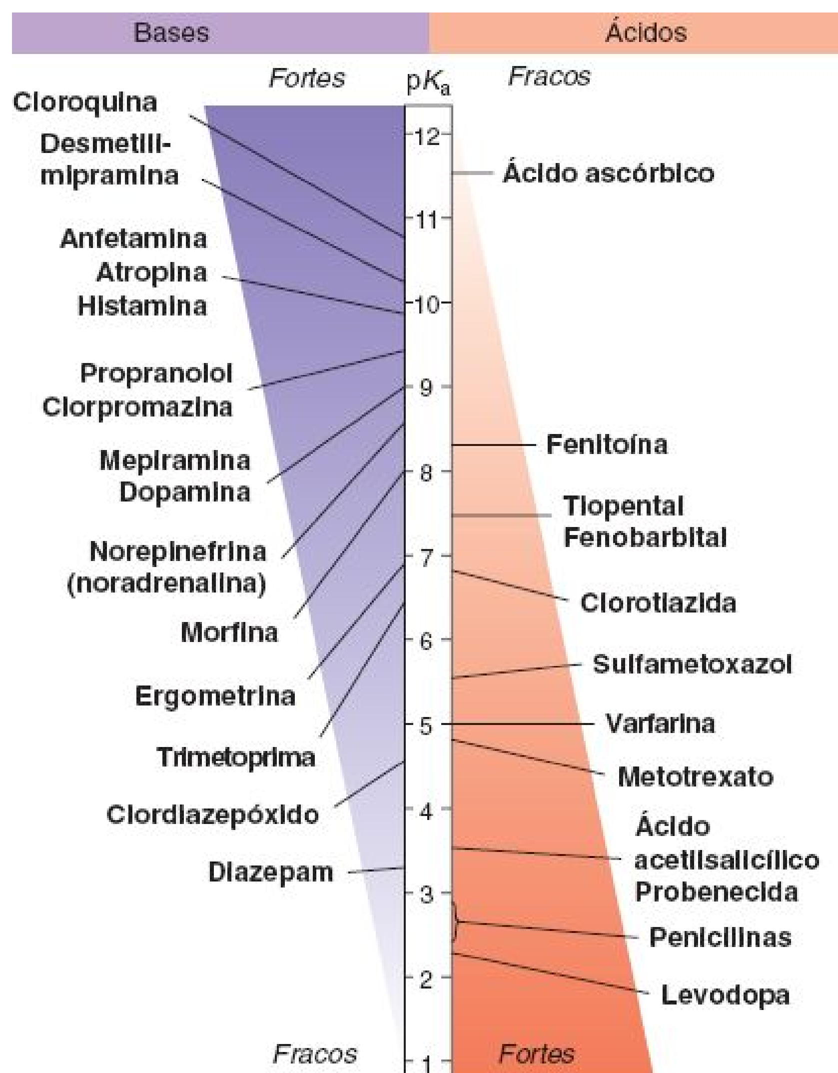


Figura 9.4 **Valores de pKa para alguns fármacos ácidos e básicos.**

Transportadores desse tipo estão amplamente distribuídos, e muitos efeitos farmacológicos resultam de interferências em sua atuação. Assim, alguns terminais nervosos apresentam mecanismos de transporte que acumulam neurotransmissores específicos ou os seus precursores, existindo muitos exemplos de fármacos que atuam por inibição desses mecanismos de transporte (ver Capítulos 14, 15, 38, 48 e 49). Contudo, de um ponto de vista farmacocinético geral, os principais locais em que os SLC (incluindo OCT e OAT) são expressos, e o transporte de fármacos mediado por transportadores é importante, são:

- Barreira hematencefálica
- Trato gastrintestinal
- Túbulo renal
- Trato biliar
- Placenta.

■ Transportadores P-glicoproteнna

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando "permeabilidade"), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe mais importante de transportadores e são responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas, muitos dos quais expressam uma bomba dependente de ATP com ampla especificidade, designados proteína 1 resistente a múltiplos fármacos (mdr1; do inglês, *multidrug resistance protein 1*) (ver Capítulo 57). Esta é expressa em animais, fungos e bactérias e pode ter evoluído como mecanismo de defesa contra toxinas. As P-gp estão presentes nas membranas ciliadas dos túbulos renais, no canalículo biliar, nos processos basais de astrócitos nos microvasos cerebrais[1] e no trato gastrintestinal. Desempenham papel importante em absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocalizam-se junto com os transportadores SLC de fármacos, de modo que um fármaco que tenha sido concentrado, por exemplo, por um transportador OAT na membrana basolateral de uma célula tubular renal possa então ser bombeado para fora da célula por uma P-gp na membrana luminal (ver Capítulo 30).

A variação polimórfica nos genes que codificam SLC e P-gp contribui para a variação genética individual na resposta a diferentes fármacos. Por outro lado, a competição entre fármacos para o mesmo transportador provoca interações fármaco-fármaco (ver Yoshida *et al*., 2013 para uma revisão). OCT1 transporta inúmeros fármacos, incluindo a **metformina** (utilizada no tratamento de diabetes; ver Capítulo 32), para dentro dos hepatócitos (em contraste com OCT2, o qual é ativo nas células do túbulo proximal do rim, citado anteriormente). A metformina atua parcialmente por meio de efeitos dentro dos hepatócitos. Os polimorfismos de um único nucleotídio (SNP; do inglês, *single nucleotide polymorphisms*) que prejudicam a função de OCT1 influenciam a eficácia da metformina (Figura

9.6). Esse é apenas um exemplo de muitas influências genéticas na eficácia dos fármacos ou na toxicidade por meio da alteração da atividade dos carreadores que interferem na disponibilidade do fármaco. Além disso, a indução ou inibição competitiva das moléculas transportadoras pode ocorrer na presença de um segundo ligante que se liga ao carreador, havendo então o potencial para interações medicamentosas (ver Figura 9.5 e Capítulo 12).

■ Proteнnas plasmбticas e distribuiзгo dos fбrmacos nos tecidos

Além dos processos descritos até aqui, que regulam o transporte de moléculas dos fármacos através das barreiras entre diferentes compartimentos aquosos, dois fatores adicionais têm influência preponderante na distribuição e eliminação de fármacos. São eles:

- Ligação a proteínas plasmáticas
- Partição na gordura corporal e outros tecidos.

LIGAЗГO DE FБRMACOS A PROTEНNAS PLASMБTICAS

Em concentrações terapêuticas no plasma, muitos fármacos encontram-se principalmente na forma ligada. A fração de fármaco que não está ligada, mas se encontra farmacologicamente ativa no plasma, pode ser inferior a 1%, estando o restante associado a proteínas plasmáticas. Diferenças aparentemente pequenas na ligação às proteínas (p. ex., 99,5 *vs.* 99,0%) podem ter grandes efeitos na concentração do fármaco livre e no seu efeito. Tais diferenças são comuns entre o plasma humano e o plasma de espécies utilizadas nos testes pré-clínicos, e devem ser levadas em consideração ao se estipular a dose ideal para os “primeiros estudos em humanos” durante o desenvolvimento do fármaco. A proteína plasmática mais importante no que se refere à ligação de fármacos consiste em albumina, que liga muitos fármacos ácidos (p. ex., varfarina, anti-inflamatórios não esteroides, sulfonamidas), e um pequeno número de fármacos básicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos e clorpromazina). Outras proteínas plasmáticas, incluindo a β-globulina e uma glicoproteína ácida cujo nível aumenta nas doenças inflamatórias, também foram implicadas na ligação de determinados fármacos básicos, como a quinina.

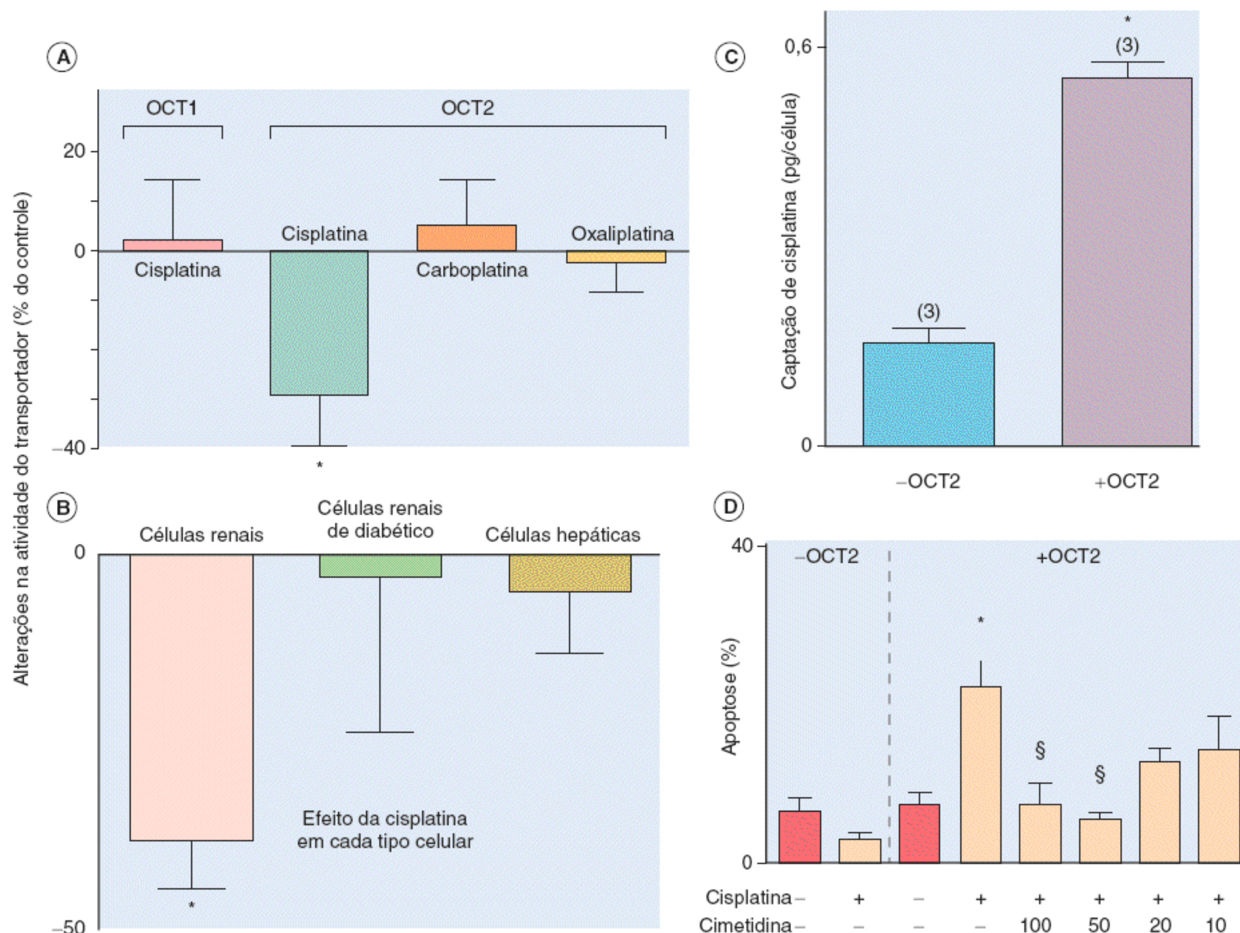


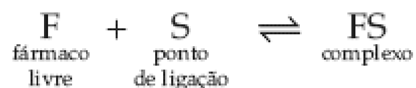
Figura 9.5 O transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) humano medeia a nefrotoxicidade da cisplatina. O OCT2 é expresso nos rins, enquanto o OCT1 é expresso no fígado. A cisplatina (100 μmol/ℓ) influencia a atividade do OCT2, mas não a do OCT1, cada um sendo expresso em uma linhagem celular em cultura (**A**), enquanto a carboplatina e a oxaliplatina, que são fármacos menos nefrotóxicos, não influenciam. A cisplatina influencia a atividade de OCT2 de maneira similar em células tubulares renais humanas frescas, mas não em hepatócitos frescos ou células renais provenientes de pacientes diabéticos, os quais são menos suscetíveis à nefrotoxicidade por cisplatina (**B**). A cisplatina acumula-se nas células que expressam OCT2 (**C**) e causa morte celular (**D**). A cimetidina compete com a cisplatina pelo OCT2 e a proteção contra a apoptose induzida pela cisplatina é dependente da concentração (**D**) – as concentrações de cimetidina estão em μmol/ℓ. (Dados

retirados de Ciarimboli, G *et al*., 2005. Am. J. Pathol. 167, 1477-1484.)

A quantidade de ligação de um fármaco a proteínas depende de três fatores:

- A concentração de fármaco livre
- Sua afinidade pelos locais de ligação
- A concentração de proteínas.

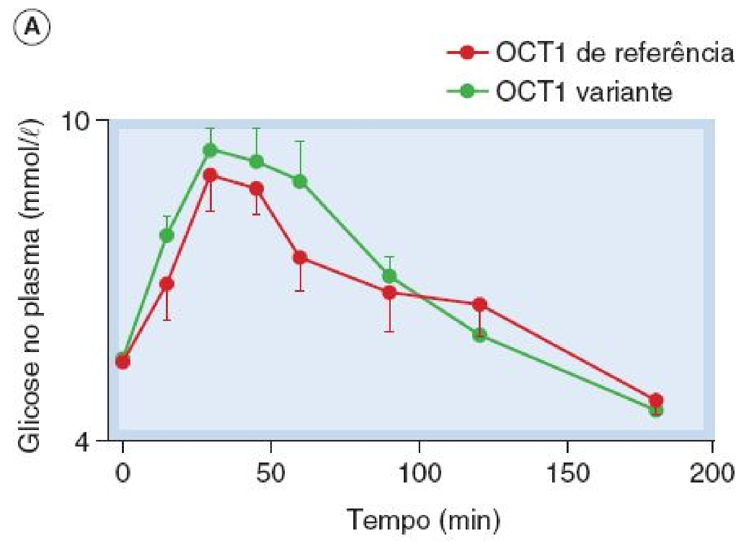
Inicialmente, a reação de ligação pode ser vista como uma associação simples das moléculas do fármaco a uma população finita de locais de ligação, de modo exatamente análogo à ligação fármaco-receptor (ver Capítulo 2):

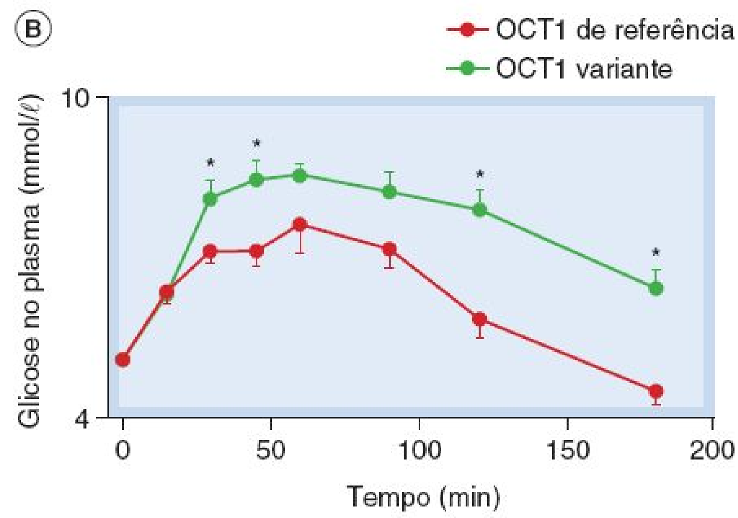


A concentração normal de albumina no plasma é de aproximadamente 0,6 mmol/ℓ (4 g/100 ml). Com dois pontos de ligação por molécula de albumina, a capacidade de ligação da albumina plasmática seria de aproximadamente 1,2 mmol/ℓ. Para a maioria dos fármacos, a concentração plasmática total necessária para que haja um efeito clínico é muito menor que 1,2 mmol/ℓ. Assim, com as doses terapêuticas usadas normalmente, os pontos de ligação estão longe de estar saturados, e a concentração de fármaco ligado [FS] é quase diretamente proporcional à concentração de fármaco livre [F]. Nessas condições, a fração ligada, [FS]/([F] + [FS]), não depende da concentração do fármaco. No entanto, alguns fármacos, como a **tolbutamida** (ver Capítulo 32), agem em concentrações plasmáticas nas quais a ligação com a albumina plasmática está muito próxima da saturação (*i. e.*, no platô da curva de ligação). Isso significa que, com maior dose, aumenta desproporcionalmente a concentração livre (farmacologicamente ativa). Esse fato é ilustrado pela Figura 9.7.

A albumina plasmática liga muitos fármacos diferentes, podendo, então, haver competição entre eles. Se dois fármacos (A e B) assim competirem, a administração do fármaco B pode reduzir a ligação proteica do fármaco A,

aumentando a concentração plasmática da sua forma livre. Para que isso ocorra, o fármaco B precisa ocupar uma fração apreciável dos pontos de ligação. Poucos fármacos terapêuticos afetam a ligação de outros fármacos, pois, em concentrações plasmáticas terapêuticas, ocupam apenas uma diminuta fração dos pontos de ligação disponíveis. As *sulfonamidas* (ver Capítulo 52) são uma exceção. Como ocupam cerca de 50% dos pontos de ligação em concentrações terapêuticas, podem causar efeitos nocivos ao deslocar outros fármacos ou, em bebês prematuros, a bilirrubina (ver adiante). Já se deu muita importância a esse tipo de interação como fonte de efeitos adversos de fármacos em clínica médica, mas esse tipo de competição é menos importante do que se pensava (ver Capítulo 58).


A
OCT1 de referência
OCT1 variante
Glicose no plasma (mmol/ℓ)
10
4
0
50
100
150
200
Tempo (min)


B
OCT1 de referência
OCT1 variante
Glicose no plasma (mmol/ℓ)
10
4
0
50
100
150
200
Tempo (min)

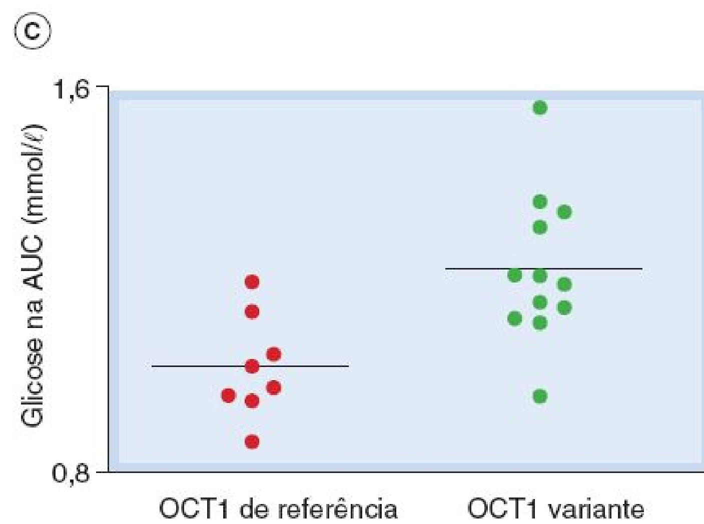

C
Glicose na AUC (mmol/ℓ)
1,6
0,8
OCT1 de referência
OCT1 variante

Figura 9.6 **As variações genéticas do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) estão associadas a diferentes respostas à metformina em humanos sadios. A.** Um teste de tolerância oral à glicose (TTOG) mostrou uma resposta semelhante da glicose plasmática em indivíduos-controle com somente alelos de *OCT1* de referência *versus* indivíduos com pelo menos um alelo do *OCT1* com função reduzida. **B.** Em contraste, após o tratamento com metformina, a resposta ao TTG foi menor nos mesmos indivíduos de referência que naqueles com a função do alelo de *OCT1* reduzida, ou seja, o efeito da metformina foi menor no grupo dos alelos variantes. **C.** A exposição da glicose estimada por área sob a curva de tempo glicêmica (AUC; do inglês, *area under the curve*) foi significativamente menor em indivíduos com somente alelos de *OCT1* de referência, p = 0,004. (Dados retirados de Yan Shu *et al*., 2007. J. Clin. Invest. 117, 1422-1431.)

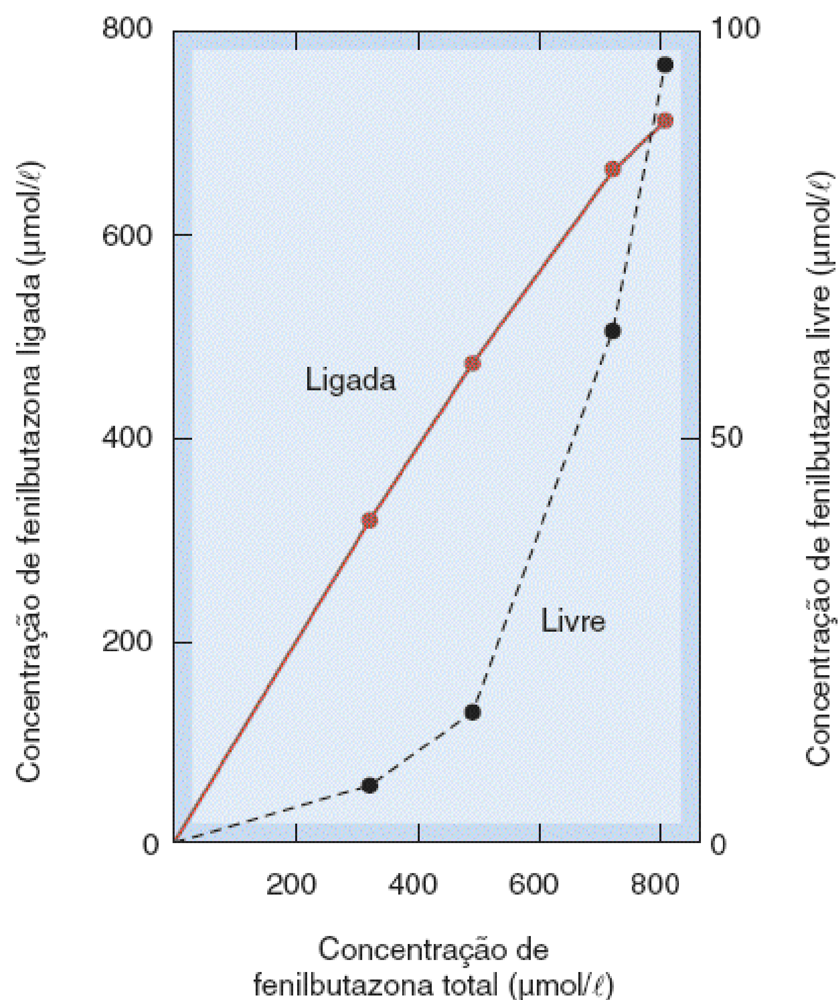


Figura 9.7 **Ligação da fenilbutazona à albumina plasmática.** O gráfico mostra o aumento desproporcional na concentração livre conforme a concentração total aumenta, pois os locais de ligação aproximam-se da saturação. (Dados de Brodie, B., Hogben, C.A.M., 1957. J. Pharm. Pharmacol. 9, 345.)

Movimentos de fármacos através das barreiras celulares



- Para atravessar as barreiras celulares (p. ex., mucosa gastrintestinal, túbulo renal, barreira hematencefálica, placenta), os fármacos devem atravessar membranas lipídicas
- Os fármacos atravessam as membranas lipídicas principalmente por (a) difusão passiva e (b) transferência mediada por transportadores
- A lipossolubilidade de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas
- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas; seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch
- Com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas lipídicas; isso acarreta a partição pelo pH
- A partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a se acumular em compartimentos com pH relativamente alto, enquanto as bases fracas fazem o oposto
- O transporte mediado por transportadores envolve carreadores de solutos (SLC), incluindo os transportadores de cátions (OCT) e de ânions orgânicos (OAT), e P-glicoproteínas (P-gp) (transportadores cassetes de ligação ao ATP [ABC]), no túbulo renal, barreira hematencefálica e epitélio gastrintestinal. Estes são importantes na determinação da distribuição de muitos fármacos, são suscetíveis a variações genéticas e alvos para interações de fármacos.

Ligação de fármacos às proteínas plasmáticas 

- A albumina plasmática liga principalmente fármacos ácidos (aproximadamente duas moléculas por molécula de albumina)
- A saturação da ligação pode produzir uma reação não linear entre a dose e a concentração de fármaco livre (ativo), mas o intervalo de concentração eficaz da maioria dos fármacos terapêuticos é inferior àquela necessária para atividade
- A ligação a proteínas plasmáticas é uma fonte de variação entre espécies, sendo importante na interpretação dos estudos farmacológicos pre-clinicos e na estimativa da primeira dose em humanos
- A β-globulina e a glicoproteína ácida também ligam alguns fármacos
- Uma extensa ligação proteica retarda a eliminação do fármaco (metabolismo e/ou filtração glomerular)
- A competição entre fármacos pela ligação proteica pode, embora raramente, levar a interações medicamentosas clinicamente importantes, mas isso é pouco frequente.

PARTI3ГO NA GORDURA CORPORAL E EM OUTROS TECIDOS

A gordura representa um grande compartimento apolar. Na prática, isso é importante somente para alguns fármacos, especialmente porque o coeficiente de partição óleo:água efetivo é relativamente baixo para a maioria dos fármacos. A morfina, por exemplo, apesar de ser lipossolúvel o bastante para atravessar a barreira hematencefálica, tem um coeficiente de partição óleo:água de apenas 0,4 e, por isso, seu sequestro pela gordura corporal é de pequena importância. Por outro lado, o tiopental (coeficiente de partição óleo:água de aproximadamente 10) acumula-se substancialmente no tecido adiposo. Isso apresenta consequências importantes que limitam sua utilidade como um anestésico intravenoso para início imediato ("indução")

da anestesia e foi substituído pelo propofol em muitos países, mesmo para essas indicações (ver Capítulo 42).

O segundo fator que limita o acúmulo de fármacos na gordura é o seu baixo suprimento sanguíneo – menos de 2% do débito cardíaco. Consequentemente, os fármacos são levados lentamente para a gordura corporal, e o equilíbrio teórico da distribuição entre gordura e água corporal é retardado. Para fins práticos, portanto, a partição na gordura corporal quando os fármacos são administrados agudamente é importante somente para alguns poucos fármacos altamente lipossolúveis (p. ex., anestésicos gerais; ver Capítulo 42). Contudo, quando fármacos lipossolúveis são administrados cronicamente, o acúmulo no tecido adiposo é geralmente significativo (p. ex., benzodiazepínicos; ver Capítulo 45). Além disso, alguns fármacos e contaminantes ambientais (como os inseticidas), se ingeridos regularmente, acumulam-se de maneira lenta, mas progressiva, no tecido adiposo.

A gordura não é o único tecido em que os fármacos podem se acumular. A **cloroquina** – um medicamento antimalárico (ver Capítulo 55) – tem alta afinidade pela melanina, sendo captada por tecidos como a retina, rica em grânulos de melanina, responsável por sua toxicidade ocular. As tetraciclinas (ver Capítulo 52) acumulam-se lentamente em ossos e dentes, pois apresentam alta afinidade pelo cálcio, não devendo, por isso, ser administradas a crianças. Concentrações muito altas de **amiodarona** (um fármaco usado no tratamento de arritmias cardíacas; ver Capítulo 22) acumulam-se no fígado e pulmões, podendo causar efeitos adversos como hepatite e fibrose intersticial.

ABSORЗГO DE FБRMACOS E VIAS DE ADMINISTRAЗГO

A Figura 9.8 mostra esquematicamente as principais vias de administração e eliminação dos fármacos. Absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. Portanto, ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa, em que ela está completa por definição. Existem casos, como a administração tópica de um creme esteroide para a pele ou a inalação de um broncodilatador na forma de aerossol no tratamento da asma (ver Capítulo 29), em que a absorção, como definida previamente, não é necessária para que o fármaco

atue, mas, na maioria dos casos, o fármaco deve entrar no plasma antes de chegar ao seu local de ação.

As principais vias de administração são:

- Oral (o fármaco é engolido)
- Sublingual ou bucal (o fármaco é mantido em contato com a mucosa oral)
- Retal
- Aplicação em outras superfícies epiteliais (p. ex., pele, córnea, vagina e mucosa nasal)
- Inalação
- Injeção
    - Subcutânea
    - Intramuscular
    - Intravenosa
    - Intratecal
    - Intravítrea.

ADMINISTRAЗГO ORAL

A maioria dos fármacos de moléculas pequenas é administrada pela boca e deglutida. Ocorre pouca absorção até que o fármaco chegue ao intestino delgado, apesar de fármacos não polares, aplicados na mucosa bucal ou debaixo da língua, serem absorvidos diretamente na boca (p. ex., nitratos orgânicos, ver Capítulo 21; e buprenorfina, ver Capítulo 43). Os peptídios e as proteínas são sujeitos à digestão, bem como a barreiras epiteliais. Logo, a VO não é, em geral, viável para a administração de biofármacos, e apesar de abordagens farmacêuticas engenhosas para contornar tal problema, o sucesso tem sido limitado (Renukuntla *et al*., 2013).

Absorзro de f6rmacos no intestino

O mecanismo de absorção da maioria dos fármacos é o mesmo de outras barreiras epiteliais, ou seja, transferência passiva a uma velocidade que é

determinada pela ionização e lipossolubilidade das moléculas do fármaco. A Figura 9.9 mostra a absorção de uma série de ácidos e bases fracos em função de seu pK_a. Como esperado, bases fortes com pK_a de 10 ou mais são pouco absorvidas, assim como os ácidos fortes com pK_a inferior a 3, porque estão totalmente ionizados. O curare, um veneno usado em flechas por índios da América do Sul, contém compostos de amônio quaternário que bloqueiam a transmissão neuromuscular (ver Capítulo 14). Essas bases fortes são pouco absorvidas pelo trato gastrintestinal, de modo que a carne de animais mortos dessa maneira era segura para consumo.

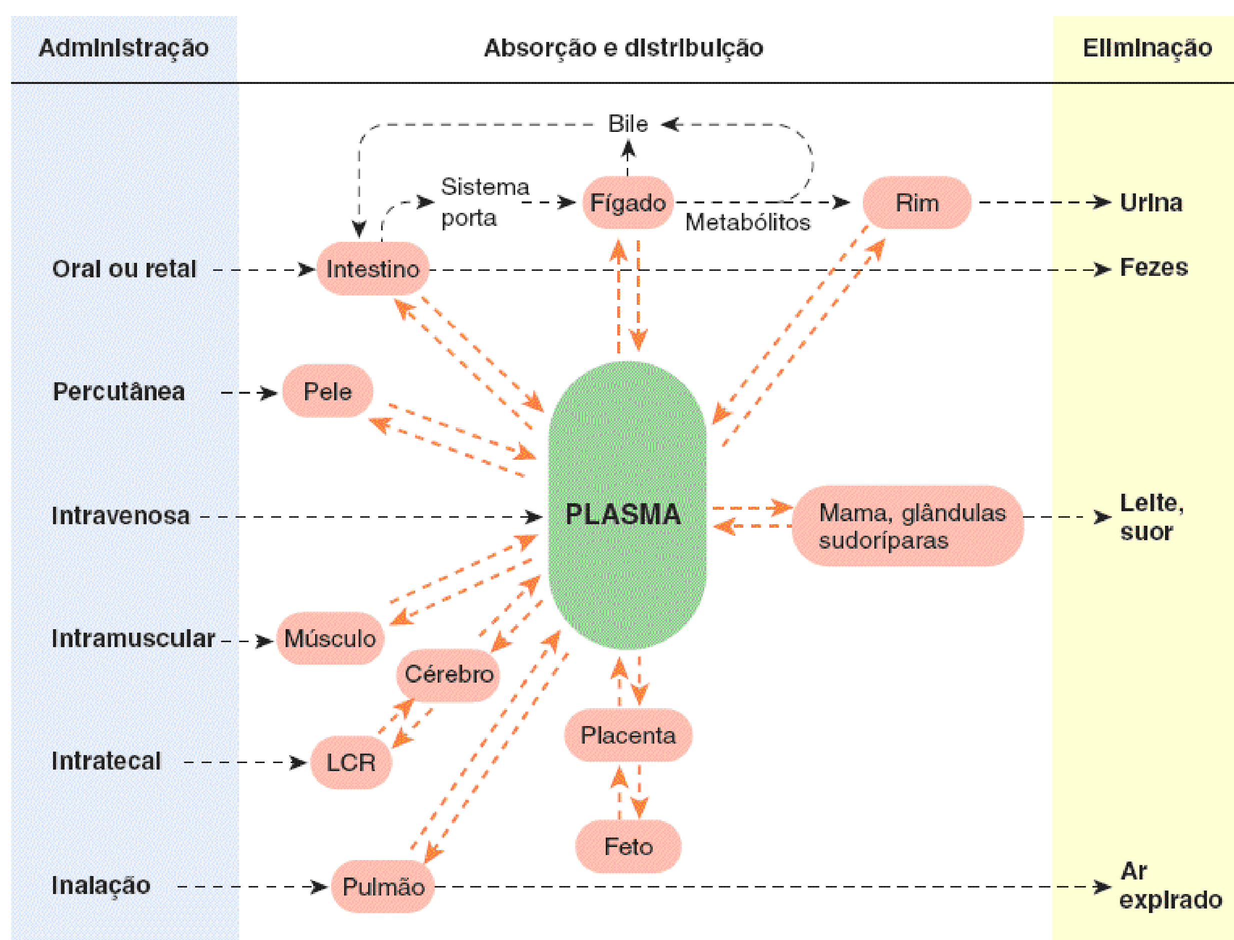


Figura 9.8 Principais vias de administração e eliminação de fármacos. *LCR*, líquido cefalorraquidiano.

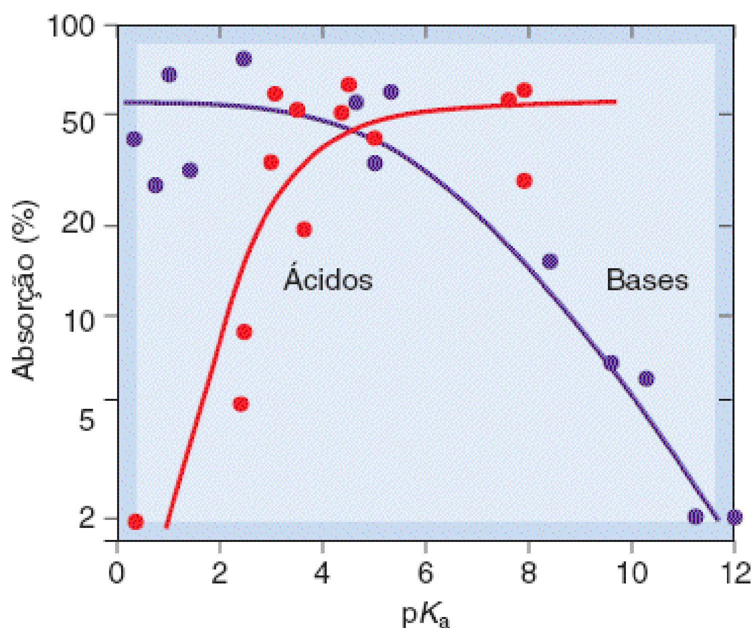


Figura 9.9 **Absorção de fármacos no intestino em função do pKa para ácidos e bases.** Ácidos e bases fracos são bem absorvidos; ácidos e bases fortes são pouco absorvidos. (Redesenhada de Schanker, L.S. *et al*., 1957. J. Pharmacol. 120, 528.)

Existem alguns casos em que a absorção intestinal depende de transporte mediado por transportadores, e não da difusão simples. Exemplos incluem a **levodopa**, que, usada no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 41), liga-se ao transportador que normalmente transporta a fenilalanina, e a **fluoruracila** (ver Capítulo 57), um fármaco citotóxico transportado pelo sistema que carrega pirimidinas (timina e uracila). O ferro é absorvido com o auxílio de transportadores específicos na superfície da mucosa jejunal e o cálcio é absorvido por um transportador dependente de vitamina D.

Fatores que afetam a absor3ro gastrintestinal

Em geral, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente são absorvidos em 1 a 3 h, mas numerosos fatores, alguns fisiológicos e outros relacionados com sua formulação, alteram essa absorção. Os principais fatores são:

- Conteúdo intestinal (p. ex., alimentado ou em jejum)

- Motilidade gastrintestinal
- Fluxo sanguíneo esplâncnico
- Tamanho da partícula e formulação
- Fatores físico-químicos, incluindo algumas interações entre fármacos
- Polimorfismos genéticos nos transportadores, bem como a competição fármaco-fármaco pelos mesmos.

A influência da alimentação, que altera tanto o conteúdo intestinal como o fluxo de sangue esplâncnico, é rotineiramente examinada em fases precoces dos ensaios clínicos, e os conselhos de prescrição são elaborados de acordo com eles. A motilidade gastrintestinal tem grande efeito. Muitos distúrbios (p. ex., enxaqueca, neuropatia diabética) causam estase gástrica, reduzindo a absorção de fármacos. O tratamento com fármacos também pode afetar a motilidade, reduzindo-a (p. ex., fármacos que bloqueiam receptores muscarínicos; ver Capítulo 14) ou aumentando-a (p. ex., **metoclopramida**, um antiemético usado no tratamento da enxaqueca para facilitar a absorção de analgésicos). O movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal (p. ex., alguns tipos de diarreia) pode comprometer a absorção. Diversos fármacos (p. ex., **propranolol**) alcançam uma concentração plasmática mais alta se tomados após uma refeição, provavelmente porque o alimento aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico. Por outro lado, esse fluxo é acentuadamente reduzido por hipovolemia ou insuficiência cardíaca, com consequente redução na absorção de fármacos.

O tamanho da partícula e a formulação exercem importantes efeitos sobre a absorção. Em 1971, constatou-se que pacientes de um hospital de Nova York precisavam inusitadamente de altas doses de manutenção de **digoxina** (ver Capítulo 22). Um estudo em voluntários normais revelou que os comprimidos regulares de digoxina de fabricantes distintos resultavam em concentrações plasmáticas diferentes (Figura 9.10), apesar de o conteúdo de digoxina nos comprimidos ser o mesmo, provavelmente em parte pelas diferenças no tamanho das partículas.

Os produtos terapêuticos são formulados de modo a produzir as características de absorção desejadas. As cápsulas podem ser projetadas para permanecer intactas por algumas horas após a ingestão para retardar a

absorção; os comprimidos podem ter um revestimento resistente para produzir o mesmo efeito. Em alguns casos, faz-se uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida na mesma cápsula, a fim de promover uma absorção rápida, mas sustentada. Sistemas farmacêuticos mais elaborados incluem diversas preparações de liberação modificada que tornam possível administração menos frequente. Tais preparações não somente permitem um aumento do intervalo entre as doses, como também reduzem os efeitos adversos relacionados com os altos picos de concentração plasmática após a administração de uma formulação convencional.

Quando os fármacos são engolidos, em geral, a intenção é que sejam absorvidos e causem efeito sistêmico, mas existem exceções. A **vancomicina** é muito pouco absorvida, sendo administrada oralmente para erradicar o *Clostridium difficile* do lúmen intestinal em pacientes com colite pseudomembranosa (um efeito adverso de antibióticos de amplo espectro causado pelo surgimento desse microrganismo no intestino). A **mesalazina** é uma formulação do ácido 5-aminossalicílico com revestimento acrílico dependente do pH que sofre degradação no íleo terminal e cólon proximal, sendo usada para o tratamento de doença inflamatória intestinal que afeta essa parte do intestino. A **olsalazina** é um profármaco que consiste em um dímero de duas moléculas do ácido 5-aminossalicílico que é clivado por bactérias do cólon, sendo usada para o tratamento de pacientes com colite distal.

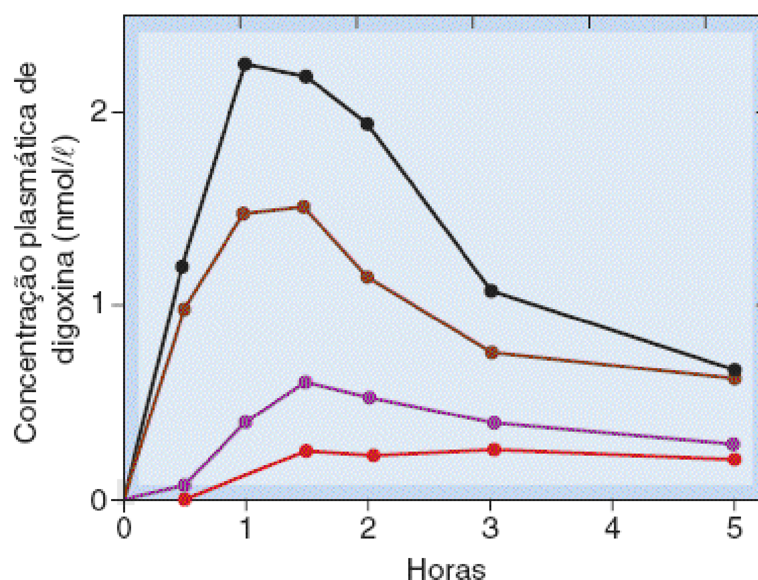


Figura 9.10 Variações na absorção oral de diferentes formulações de digoxina. As quatro curvas mostram as concentrações plasmáticas médias obtidas para as quatro preparações, dadas em ocasiões diferentes a quatro indivíduos. A grande variação levou à padronização dos comprimidos de digoxina depois que esse estudo foi publicado. (De Lindenbaum, J. *et al*., 1971. N Engl J Med 285, 1344.)

■ Biodisponibilidade e bioequivalкncia

Para acessar a circulação sistêmica, é necessário que o fármaco administrado por via oral, além de atravessar a mucosa intestinal, também vença a sucessão de enzimas que podem inativá-lo na parede intestinal e no fígado, referida como metabolismo “pré-sistêmico” ou “de primeira passagem”. O termo *biodisponibilidade* é usado para indicar a fração (*F*) de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção quanto a degradação metabólica local. *F* é medida determinando-se a concentração plasmática *versus* curvas de evolução temporal em um grupo de indivíduos após administração oral e (em ocasiões diferentes) intravenosa (a fração absorvida após administração intravenosa é, por definição, igual a 1). A área sob as curvas (AUC) de concentração plasmática em função do tempo fornece medição integrada da exposição ao fármaco, tendo em conta o tempo, bem como a concentração, sendo *F* estimada como $AUC_{oral}/AUC_{intravenoso}$. A biodisponibilidade não é uma característica apenas dos fármacos: variações na atividade enzimática da parede intestinal ou do fígado, no pH gástrico ou na motilidade intestinal também a afetam. Portanto, não se pode falar estritamente em biodisponibilidade de uma determinada preparação, mas apenas daquela preparação para certo indivíduo em uma ocasião específica; e a *F* determinada em um grupo de voluntários sadios pode ser substancialmente diferente do valor estipulado em pacientes com doenças do sistema gastrintestinal ou circulatório.

A biodisponibilidade somente se relaciona com a proporção total de fármaco que chega à circulação sistêmica, negligenciando a velocidade de absorção. Se um fármaco for absorvido completamente em 30 min, ele alcançará uma concentração plasmática muito maior (tendo um efeito mais

acentuado) do que se for absorvido ao longo de várias horas. Os serviços de vigilância – que precisam tomar decisões sobre o licenciamento de produtos que são “equivalentes genéricos” dos produtos patenteados – requerem evidência de “bioequivalência” com base na máxima concentração alcançada ($C_{máx}$), e o tempo decorrido desde a administração das doses até a $C_{máx}$ ($T_{máx}$) e $AUC_{(0–t)}$. Para a maioria dos fármacos, $AUC_{(0–t)}$ e $C_{máx}$ devem estar entre 80 e 125% da preparação comercializada para que o novo produto genérico seja aceito como bioequivalente (EMEA, 2010).

ADMINISTRA3ГO PELA MUCOSA ORAL (SUBLINGUAL OU BUCAL)

A absorção diretamente da cavidade oral às vezes é útil quando se deseja um efeito rápido, especialmente quando o fármaco é instável no pH gástrico ou rapidamente metabolizado pelo fígado. O **trinitrato de glicerila** e a **buprenorfina** são exemplos de fármacos comumente administrados pela via sublingual (ver Capítulos 22 e 43, respectivamente). A administração bucal de midazolam é tão eficaz e segura quanto a administração intravenosa ou retal de diazepam em cessar o estado inicial de *mal epiléptico* (ver Capítulo 46) em crianças (Brigo *et al*., 2015). Desse modo, é possível reduzir o tempo entre a chegada ao serviço de urgência e a administração do fármaco para a cessação das convulsões, sendo ainda mais fácil a administração do fármaco. Os fármacos absorvidos na boca passam diretamente para a circulação sistêmica sem entrar no sistema porta, escapando, assim, do metabolismo de primeira passagem pelas enzimas da parede do intestino e do fígado.

ADMINISTRA3ГO RETAL

A administração VR é utilizada nos fármacos quer para produzir um efeito local (p. ex., fármacos anti-inflamatórios como a **mesalazina** em supositórios ou enemas na colite ulcerosa, ver Capítulo 31) quer para produzir efeitos sistêmicos. Embora a absorção através da VR possa não ser confiável, pode ser mais rápida e mais completa do que a administração oral, uma vez que apenas uma fração da drenagem capilar regressa à circulação sistêmica através da veia porta. Esta via de administração pode ser útil em pacientes em êmese ou que sejam incapazes de administrar medicamentos

pela boca (p. ex., no pós-operatório ou durante cuidados paliativos). No entanto, a administração retal não tem sido amplamente adotada, mesmo quando existe um racional aparentemente bom e estejam disponíveis supositórios comerciais, por exemplo, supositórios contendo ergotamina no tratamento de enxaquecas, uma patologia na qual a estase gástrica e o vômito podem limitar a eficácia dos comprimidos orais (ver Capítulo 16).

APLICAЗГO EM SUPERFНCIES EPITELIAIS

Administraзгo cutвnea

A administração cutânea é usada quando é necessário um efeito local na pele (p. ex., esteroides tópicos, ver Capítulo 28). No entanto, pode haver absorção apreciável, causando efeitos sistêmicos; por vezes, a absorção é explorada terapeuticamente, por exemplo, na aplicação local de géis de agentes anti-inflamatórios não esteroides, como o **ibuprofeno** (ver Capítulo 27).

A maioria dos fármacos é muito pouco absorvida pela pele intacta. Contudo, diversos inseticidas organofosforados (ver Capítulo 14), os quais precisam atravessar a cutícula dos insetos para exercer seu efeito, são absorvidos pela pele, ocorrendo intoxicação acidental em trabalhadores rurais.

▼ Narra-se o caso de um florista de 35 anos de idade ocorrido em 1932. “Enquanto fazia um pequeno conserto elétrico em sua bancada de trabalho, ele se sentou em uma cadeira na qual um pouco de “Nico-Fume liquid” (uma solução a 40% de nicotina livre) tinha sido derramado. Ele sentiu sua roupa ficar molhada na região da nádega esquerda, uma área do tamanho da palma de sua mão. O florista não se importou muito com o ocorrido e continuou seu trabalho por cerca de 15 min, quando, repentinamente, foi acometido por náuseas e sensação de desmaio, e viu-se banhado em suor. A caminho do hospital, ele perdeu a consciência.” Ele sobreviveu e, 4 dias depois, “ao ter alta, recebeu a mesma roupa que vestia quando chegou ao hospital. A roupa havia sido guardada em uma sacola de papel e ainda estava úmida na região em que estava a solução de

nicotina”. O que ocorreu a seguir era previsível. Sobreviveu de novo, mas, desde então, “sentia-se incapaz de entrar em uma estufa na qual estivesse sendo aplicado *spray* de nicotina”. A nicotina transdérmica é usada atualmente para reduzir os sintomas de abstinência que ocorrem quando um indivíduo está parando de fumar (ver Capítulo 50).

As apresentações transdérmicas, nas quais o fármaco é incorporado em um adesivo para ser aplicado na pele, são de uso cada vez mais frequente, e diversos fármacos (p. ex., **estrógeno** e **testosterona**, para terapia de reposição hormonal [ver Capítulo 36]) estão disponíveis nessa apresentação. Esses adesivos produzem uma taxa estável de liberação do fármaco, evitando o metabolismo pré-sistêmico. A **fentanila** está disponível como um adesivo para o tratamento de dor intermitente (ver Capítulo 43). Contudo, esse método é apropriado apenas para fármacos lipossolúveis e é relativamente caro.

Sprays nasais

Análogos de alguns hormônios peptídicos como, por exemplo, **hormônio antidiurético** (ver Capítulo 34) e **hormônio liberador de gonadotrofina** (ver Capítulo 36) são aplicados por *spray* nasal, assim como a **calcitonina** (ver Capítulo 37). Acredita-se que a absorção ocorra através da mucosa que recobre o tecido linfoide nasal. Ela é semelhante à mucosa que recobre as placas de Peyer no intestino delgado, que também é singularmente permeável.

Colнrios

Muitos fármacos são aplicados na forma de colírio, dependendo da absorção através do epitélio do saco conjuntival para produzir seus efeitos. Efeitos locais desejáveis podem ser alcançados sem causar efeitos colaterais sistêmicos. Por exemplo, a **dorzolamida** é um inibidor da anidrase carbônica administrada na forma de colírio para reduzir a pressão ocular em pacientes

com glaucoma. Esse efeito é alcançado sem afetar os rins (ver Capítulo 30), evitando, assim, a acidose causada pela administração oral da acetazolamida. No entanto, ocorre certa absorção sistêmica nos olhos, resultando em efeitos indesejáveis (p. ex., broncospasmo em pacientes asmáticos usando colírio de **timolol** para glaucoma).

Administra3ro por inala3ro

A via inalatória é usada para os anestésicos voláteis e gasosos, servindo o pulmão tanto como via de administração quanto de eliminação. A troca rápida resultante da grande área e do fluxo sanguíneo possibilita a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática. O comportamento farmacocinético dos anestésicos inalatórios é discutido no Capítulo 42.

Fármacos utilizados pelos seus efeitos nos pulmões também são administrados por inalação, geralmente na forma de aerossol. Glicocorticoides (p. ex., **dipropionato de beclometasona**) e broncodilatadores (p. ex., **salbutamol**; ver Capítulo 29) são administrados por essa via para alcançar altas concentrações locais, minimizando os efeitos sistêmicos. Contudo, os fármacos administrados por inalação geralmente são absorvidos parcialmente, podendo ocorrer efeitos adversos sistêmicos. A modificação química de um fármaco pode minimizar essa absorção. Por exemplo, o **ipratrópio**, um antagonista de receptores muscarínicos (ver Capítulos 14 e 29), é um análogo de amônio quaternário da atropina. Ele é usado como um broncodilatador inalado, pois sua baixa absorção reduz a probabilidade de efeitos adversos sistêmicos.

Administra3ro por inje3ro

A injeção intravenosa é a via mais rápida e confiável de administração de um fármaco. A injeção em *bolus* produz concentração muito alta do fármaco, primeiro no coração direito e nos vasos pulmonares e, depois, na circulação sistêmica. A concentração máxima alcançada nos tecidos depende criticamente da velocidade da injeção. A administração intravenosa usando uma bomba mecânica evita as incertezas da absorção em outros locais e das altas concentrações plasmáticas causadas pela injeção em *bolus*.

A injeção de fármacos SC ou intramuscular geralmente produz um efeito mais rápido que a administração oral, mas a velocidade da absorção depende muito do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Os fatores limitantes da velocidade de absorção no local da injeção são:

- Difusão através do tecido
- Remoção pelo fluxo sanguíneo local.

A absorção no local da injeção (embora, por vezes, nem sempre desejável, ver adiante) aumenta quando o fluxo sanguíneo aumenta. A *hialuronidase* (uma enzima que degrada a matriz extracelular, aumentando, assim, a difusão) também amplia a absorção no local da injeção. Por outro lado, a absorção está reduzida em pacientes com insuficiência circulatória (choque), nos quais a perfusão tecidual está reduzida (ver Capítulo 23).

Mйtodos para retardar a absorзro

Pode ser desejável retardar a absorção, ou para produzir um efeito local prolongado ou para prolongar as ações sistêmicas. Por exemplo, a adição de epinefrina a um anestésico local reduz a absorção do anestésico na circulação geral, prolongando apropriadamente o efeito anestésico (ver Capítulo 44). A formulação de insulina com protamina e zinco produz uma forma de ação prolongada (ver Capítulo 32). A benzilpenicilina procaína (ver Capítulo 52) é um sal pouco solúvel da **penicilina**; quando administrada como uma solução aquosa, é absorvida lentamente, prolongando sua ação. A esterificação de hormônios esteroides (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, propionato de testosterona; ver Capítulo 36) e de fármacos antipsicóticos (p. ex., decanoato de flufenazina; ver Capítulo 47) aumenta a sua solubilidade em óleo, reduzindo sua absorção quando injetados em solução oleosa.

Outro método utilizado para conseguir a absorção lenta e contínua de certos hormônios esteroides (p. ex., o **estradiol**; ver Capítulo 36) é a implantação subcutânea do fármaco, formulado, por exemplo, na forma de um *pellet* sólido. A velocidade de absorção é proporcional à área da superfície do implante.

Injeзгo intratecal

A injeção de um fármaco no espaço subaracnoide através de uma agulha de punção lombar é usada para propósitos especiais. O **metotrexato** (ver Capítulo 57) é administrado dessa maneira no tratamento de determinadas leucemias da infância para evitar recidivas no SNC. A anestesia regional pode ser produzida por meio da administração intratecal de um anestésico local, como a **bupivacaína** (ver Capítulo 44); analgésicos opioides também podem ser usados dessa maneira (ver Capítulo 43). O **baclofeno** (um análogo do GABA; ver Capítulo 39) é utilizado para tratar espasmos musculares incapacitantes. Ele é administrado pela via intratecal para minimizar seus efeitos adversos. Alguns antibióticos (p. ex., aminoglicosídios) atravessam a barreira hematencefálica lentamente e, em situações clínicas raras em que são essenciais (p. ex., infecções do sistema nervoso com bactérias resistentes a outros antibióticos), podem ser administrados por via intratecal ou diretamente nos ventrículos cerebrais através de um reservatório. **Nusinersena**, um oligonucleotídio *antisense* utilizado no tratamento da atrofia muscular espinal (ver Capítulo 41), é administrado por via intratecal, sendo que esta via pode tornar-se cada vez mais importante tendo em conta o potencial terapêutico dos biofármacos nas patologias neurológicas, bem como o problema de acesso destes agentes pela existência da barreira hematencefálica (p. 129).

Injeзгo intravнtrea

O **ranibizumabe** (um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento vascular endotelial; ver Capítulo 23) e o **aflibercepte**, uma proteína de fusão, são administrados pelos oftalmologistas por injeção intravítrea no tratamento da degeneração macular úmida relacionada com idade, edema macular e neovascularização coroidal. Os implantes intravítreos que liberam corticosteroides de forma lenta (como a **fluocinolona** ou a **dexametasona**) ao longo de meses são utilizados no edema macular.

DISTRIBUIЗГO DOS FБRMACOS NO ORGANISMO

COMPARTIMENTOS LHQUIDOS DO ORGANISMO

A água corporal está distribuída em quatro compartimentos principais (Figura 9.11). A água constitui 50 a 70% do peso corporal e, em mulheres, a porcentagem é menor que em homens.

O líquido extracelular compreende plasma (em torno de 4,5% do peso corporal), líquido intersticial (16%) e linfa (1,2%). O líquido intracelular (30 a 40%) é a soma do conteúdo líquido de todas as células do corpo. O líquido transcelular (2,5%) inclui líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural e sinovial e secreções digestivas. O feto também pode ser considerado um tipo especial de compartimento transcelular. Dentro de cada um desses compartimentos aquosos, as moléculas de fármacos estão presentes tanto livres em solução quanto na forma ligada; além disso, os fármacos que são ácidos ou bases fracas existem como uma mistura em equilíbrio das formas com carga e sem carga, e a posição do equilíbrio depende do pH.

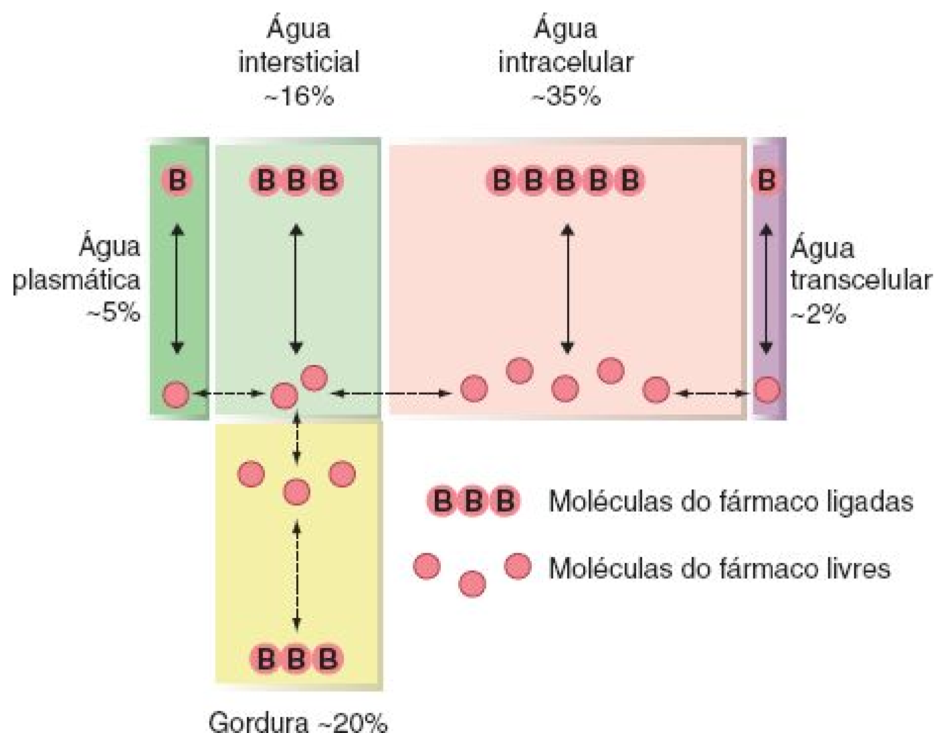


Figura 9.11 **Principais compartimentos líquidos do organismo expressos em porcentagem do peso corporal.** As moléculas dos fármacos existem na forma ligada ou livre em cada compartimento, mas apenas a fração livre é capaz de movimentar-se entre os compartimentos.

Absorção e biodisponibilidade dos fármacos 

- Fármacos com lipossolubilidade muito baixa, incluindo os ácidos e bases fortes, geralmente são pouco absorvidos no trato gastrintestinal
- Alguns fármacos (p. ex., **levodopa**) são absorvidos por transferência mediada por transportadores
- A absorção no trato gastrintestinal depende de muitos fatores, incluindo:
  - Motilidade gastrintestinal
  - pH gastrintestinal
  - Tamanho das partículas
  - Interação físico-química com o conteúdo intestinal (p. ex., interação química entre cálcio e antibióticos tetraciclinas)
  - Polimorfismos genéticos nos transportadores de fármacos e competição pelos mesmos
- A biodisponibilidade é a fração de uma dose ingerida de um fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Ela pode ser baixa porque é incompleta ou porque o fármaco é metabolizado na parede intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica
- A bioequivalência implica que, se uma formulação de um fármaco for substituída por outra, não haverá consequências clínicas indesejáveis.

O padrão do equilíbrio de distribuição entre os diversos compartimentos depende, portanto, de:

- Permeabilidade através das barreiras teciduais
- Ligação dentro dos compartimentos
- Partição pelo pH
- Partição óleo:água.

Para passar do compartimento extracelular para os compartimentos transcelulares, o fármaco precisa atravessar uma barreira celular, e a barreira hematencefálica é um exemplo particularmente importante.

Barreira hematencef6lica

O conceito de barreira hematencefálica foi introduzido por Paul Ehrlich para explicar sua observação de que um corante administrado por via intravenosa tingia a maioria dos tecidos, mas não o cérebro. A barreira consiste em uma camada contínua de células endoteliais unidas por junções de oclusão e cercadas por pericitos. Consequentemente, o cérebro é inacessível para muitos fármacos de baixa lipossolubilidade. Entretanto, a inflamação pode romper a integridade dessa barreira, possibilitando a entrada no cérebro de substâncias que não costumam atravessá-la (Figura 9.12), podendo ainda desregular os mecanismos de efluxo dos fármacos; consequentemente, a penicilina (ver Capítulo 52) pode ser administrada IV (em vez da via intratecal) para o tratamento da meningite bacteriana, que é acompanhada de intensa inflamação.

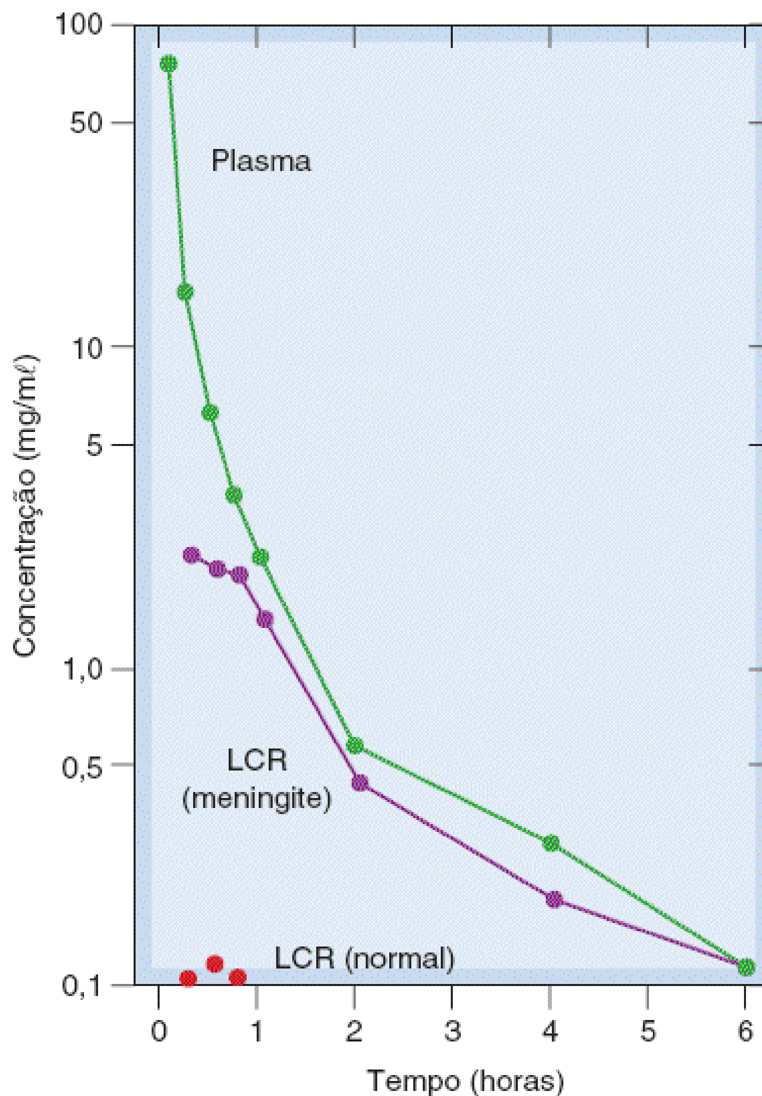


Figura 9.12 **Concentrações de um antibiótico (tienamicina) no plasma e no líquido cefalorraquidiano após uma dose intravenosa (25 mg/kg).** Em coelhos normais, o fármaco não atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR); no entanto, em animais com meningite experimental por *Escherichia coli*, a concentração do fármaco no LCR aproxima-se à do plasma. (De Patamasucon, P., McCracken Jr, G.H., 1973. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 270.)

Além disso, em algumas partes do SNC, incluindo a *zona quimiorreceptora do gatilho*, a barreira é permeável. Isso permite que a **domperidona**, um antiemético antagonista do receptor de dopamina (ver Capítulos 31 e 41) que não atravessa a barreira hematencefálica, mas que

tem acesso à zona quimiorreceptora do gatilho, seja usada para evitar as náuseas causadas por agonistas dopaminérgicos, como a **apomorfina**, usados para o tratamento dos estágios avançados da doença de Parkinson. Isso é conseguido sem perda de efetividade, pois os receptores de dopamina nos núcleos da base só são acessíveis a fármacos que tenham atravessado a barreira hematencefálica.

O **brometo de metilnaltrexona** é um antagonista de receptor opioide μ de ação periférica utilizado para o tratamento de constipação intestinal induzida por opioides, como parte de um tratamento paliativo (ver Capítulo 43). Apresenta absorção gastrintestinal limitada e não atravessa a barreira hematencefálica; portanto, não bloqueia os efeitos desejados dos opioides no SNC. Diversos peptídios, incluindo a bradicinina, aumentam a permeabilidade da barreira hematencefálica. Existe interesse em explorar esse efeito para melhorar a penetração dos fármacos anticâncer no tratamento de tumores cerebrais.

VOLUME DE DISTRIBUI3ГO

O volume de distribuição aparente V_d (ver Capítulo 11) é definido como o volume necessário para conter a quantidade total do fármaco (Q) no organismo, na mesma concentração presente no plasma (C_p):

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

É importante evitar a identificação, de modo muito rígido, de uma determinada faixa de V_d com um determinado compartimento anatômico. Os fármacos podem atuar em concentrações muito baixas no compartimento específico que dá acesso aos seus receptores. Por exemplo, a insulina tem um V_d semelhante ao volume da água plasmática, mas exerce seu efeito em músculo, tecido adiposo e fígado por meio de receptores que são expostos ao líquido intersticial, e não ao plasma (ver Capítulo 32).

Fбrmacos em grande parte confinados ao compartimento plasmбtico

O volume de plasma é de aproximadamente 0,05 l/kg de peso corporal. Alguns fármacos, como a **heparina** (ver Capítulo 25), ficam confinados ao plasma porque a molécula é muito grande para atravessar a parede dos capilares com facilidade. Mais frequentemente, a retenção de um fármaco no plasma após uma dose única reflete uma forte ligação às proteínas plasmáticas. No entanto, é a fração livre do fármaco no líquido intersticial que tem efeitos farmacológicos. Após doses repetidas, ocorre equilíbrio e o V_d medido aumenta. Alguns corantes, como o azul de Evans, ligam-se tão fortemente à albumina plasmática, que seu V_d é usado experimentalmente para medir o volume plasmático.

Fármacos distribuídos no compartimento extracelular

O volume extracelular total é de aproximadamente 0,2 l/kg, e esse é o V_d aproximado para muitos compostos polares, tais como o vecurônio (ver Capítulo 14), a **gentamicina** e a **carbenicilina** (ver Capítulo 52). Esses fármacos não conseguem entrar com facilidade nas células por sua baixa lipossolubilidade, não atravessando livremente a barreira hematencefálica nem a placenta. Muitos biofármacos macromoleculares, especialmente anticorpos monoclonais (ver Capítulo 5), distribuem-se no espaço extracelular e alcançam os receptores de superfície das células, mas não entram nas células facilmente. Os biofármacos com base em ácidos nucleicos, que atuam no DNA e RNA intracelulares, são frequentemente formulados em sistemas de liberação especiais (p. 131) que facilitam o acesso ao interior da célula.

Distribuição na água do organismo

A água total do organismo representa em torno de 0,55 l/kg. Esse valor aproxima-se da distribuição de muitos fármacos que atravessam as membranas celulares facilmente, como a **fenitoína** (ver Capítulo 46) e o **etanol** (ver Capítulo 50). A ligação dos fármacos fora do compartimento plasmático, ou sua partição na gordura, aumenta o V_d acima do conteúdo total de água corporal. Consequentemente, também existem muitos fármacos com V_d maior que o volume total da água corporal, tais como **morfina** (ver Capítulo 43), antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 48) e **haloperidol** (ver

Capítulo 47). Tais fármacos não são removidos do organismo com eficiência pela hemodiálise, que é, pois, inútil no tratamento de superdosagens com esses agentes.

Distribuição dos fármacos 

- Os principais compartimentos são:
  - Plasma (5% do peso corporal)
  - Líquido intersticial (16%)
  - Líquido intracelular (35%)
  - Líquido transcelular (2%)
  - Gordura (20%)
- O volume de distribuição (V_d) é definido como o volume de solvente no qual se encontra todo o fármaco no corpo (Q) a uma concentração igual à plasmática medida (C_p), $V_d = Q/C_p$
- Fármacos que não são lipossolúveis ficam confinados principalmente no plasma e no líquido intersticial; a maioria não penetra no cérebro após uma dose aguda
- Os fármacos lipossolúveis chegam a todos os compartimentos, podendo acumular-se na gordura
- Para os fármacos que se acumulam fora do plasma (p. ex., na gordura ou ligados nos tecidos), o V_d pode exceder o volume corporal total.

Interaзxes farmacolygicas causadas por alteraзro da absorзro (ver Caрнtulo 12 para uma abordagem geral das interaзxes farmacolygicas)

A absorção gastrintestinal é retardada por fármacos que inibem o esvaziamento gástrico, como a atropina e os opioides, ou acelerada por fármacos que promovem o esvaziamento gástrico (p. ex., a metoclopramida; ver Capítulo 31). De modo alternativo, o fármaco A pode interagir física ou

quimicamente com o fármaco B no intestino e inibir a sua absorção. Por exemplo, tanto o Ca^{2+} como o Fe^{2+} formam complexos insolúveis com a **tetraciclina**, retardando a sua absorção; a **colestiramina**, uma resina de ligação ao ácido biliar, se liga a diversos fármacos (p. ex., varfarina, digoxina), inibindo a sua absorção se for administrada simultaneamente. Outro exemplo é a adição de **epinefrina** a injeções de anestésicos locais; a vasoconstrição resultante retarda a absorção dos anestésicos, prolongando o efeito local (ver Capítulo 44). Atualmente, já é utilizada a modelagem farmacológica para prever de forma quantitativa os efeitos dos polimorfismos genéticos dos transportadores de fármacos no intestino e nos hepatócitos, bem como das interações fármaco-fármaco secundárias à competição por esses transportadores (Yoshida *et al*., 2013).

Interaзxes farmacolуgicas causadas por alteraзгo da distribuiзгo (ver Capнtulo 12 para uma abordagem geral das interaзxes farmacolуgicas)

Um fármaco pode alterar a distribuição de outro por competição por um local de ligação comum na albumina plasmática ou na proteína tecidual, mas essas interações raramente são clinicamente importantes, exceto se forem acompanhadas por algum efeito na eliminação do fármaco (ver Capítulos 10 e 12). O deslocamento de um fármaco do seu local de ligação no plasma ou tecidos aumenta transitoriamente a concentração de fármaco livre (não ligado). No entanto, isso é seguido de aumento da eliminação, resultando em um novo estado de equilíbrio no qual a concentração total de fármaco no plasma está reduzida, mas a concentração de fármaco livre é igual à anterior, antes da introdução do segundo fármaco “deslocador”. As consequências clínicas potencialmente importantes incluem:

- Dano devido ao aumento temporário na concentração de fármaco livre antes de ser alcançado o novo estado de equilíbrio
- Se a dose for ajustada de acordo com os valores da concentração plasmática total, deve-se considerar que a faixa de concentração terapêutica desejada será alterada pela coadministração de um fármaco deslocador

- Quando o fármaco deslocador reduz também a eliminação do primeiro, de tal modo que a concentração livre seja aumentada não somente de maneira aguda, mas também de forma crônica ao novo estado de equilíbrio, pode seguir-se toxicidade grave.

Embora muitos fármacos tenham apreciável afinidade pela albumina plasmática e, portanto, possam ter potencial de interagir nesse sentido, há poucos exemplos de interações desse tipo clinicamente importantes. Os fármacos ligados a proteínas, que são administrados em doses suficientemente elevadas para agir como agente de deslocamento, incluem diversas *sulfonamidas* e o **hidrato de cloral**; o ácido tricloroacético, um metabólito do hidrato de cloral, liga-se fortemente à albumina plasmática. O deslocamento da bilirrubina da albumina por tais fármacos, em neonatos prematuros ictéricos, pode ter consequências clinicamente desastrosas: o metabolismo da bilirrubina está subdesenvolvido no fígado prematuro e a bilirrubina não ligada pode atravessar a barreira hematencefálica imatura e causar *kernicterus* (coloração dos núcleos da base pela bilirrubina). Isso provoca um distúrbio de movimento intolerável e permanente conhecido como coreoatetose, caracterizado por movimentos involuntários de contorção e flexão na criança.

A dose de fenitoína é ajustada de acordo com a verificação de sua concentração no plasma, e tal medição não distingue rotineiramente a fenitoína ligada da livre (*i. e.*, ela reflete a concentração total do fármaco). A introdução de um fármaco que a desloca, em paciente epiléptico cuja condição é estabilizada com a fenitoína (ver Capítulo 46), reduz a concentração plasmática total desse fármaco devido ao aumento da eliminação do fármaco livre, mas não há perda de eficácia porque a concentração não ligada (ativa) de fenitoína no novo estado de equilíbrio permanece inalterada. Assim, se não for levado em consideração que a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas foi reduzida, uma dose aumentada pode ser prescrita, causando dano.

Os fármacos que alteram as ligações com proteínas às vezes, adicionalmente, reduzem a eliminação do fármaco deslocado, causando interações importantes do ponto de vista clínico. Os *salicilatos* deslocam o **metotrexato** de sua ligação com a albumina e reduzem a sua secreção para o interior do néfron por competição com o OAT (ver Capítulo 10). A

quinidina e vários outros fármacos antiarrítmicos, incluindo **verapamil** e **amiodarona** (ver Capítulo 22), deslocam a digoxina do seu local de ligação no tecido enquanto reduzem, ao mesmo tempo, a sua eliminação renal; consequentemente, eles podem causar arritmia grave por causa da toxicidade da digoxina.

SISTEMAS ESPECIAIS DE LIBERAЗГO DE FБRMACOS

Diversas estratégias estão sendo exploradas na tentativa de melhorar o fornecimento de fármacos ao sistema biológico e direcionar o fármaco para seu tecido-alvo, sendo:

- Profármacos
- Conjugados anticorpo-fármaco
- Acondicionamento em lipossomas
- Dispositivos revestidos implantáveis.

Prof6rmacos

Profármacos são precursores inativos metabolizados em metabólitos ativos; eles são descritos no Capítulo 10. Alguns dos exemplos em uso clínico não conferem qualquer benefício óbvio, só tendo sido descoberto que se tratava de profármacos retrospectivamente, não tendo sido desenvolvidos com esse objetivo. No entanto, alguns deles apresentam vantagens. Por exemplo, o fármaco citotóxico **ciclofosfamida** (ver Capítulo 57) só se torna ativo depois de metabolizado no fígado; por isso, ele pode ser administrado por via oral sem causar danos graves ao epitélio gastrintestinal. A levodopa é absorvida do trato gastrintestinal e atravessa a barreira hematencefálica por um mecanismo de transporte de aminoácidos antes de ser convertida em dopamina ativa nas terminações nervosas dos núcleos da base (ver Capítulo 41). A **zidovudina** somente é fosforilada em seu metabólito trifosfato ativo em células que contenham a apropriada transcriptase reversa, conferindo, assim, toxicidade seletiva para as células infectadas com o HIV (ver Capítulo 53). O **valaciclovir** e o **fanciclovir** são ésteres de profármacos, respectivamente, do **aciclovir** e do **penciclovir**. Sua biodisponibilidade é maior que a do aciclovir e penciclovir, que são eles próprios profármacos

convertidos em metabólitos ativos nas células infectadas por vírus (ver Capítulo 53). A **diacetilmorfina** (heroína) é um profármaco que atravessa a barreira hematencefálica ainda mais rápido que os seus metabólitos ativos, morfina e 6-monoacelilmofina (ver Capítulo 43), sendo responsável pelo aumento da excitação e, consequentemente, do potencial uso abusivo.

Fazer com que os fármacos de ácidos nucleicos (oligonucleotídios *antisense* e pequenos RNA de interferência) alcancem os seus locais de ação intracelular é um importante problema nessa classe de biofármacos (ver Capítulo 5). A modificação desses agentes com grupos químicos que se ligam especificamente à superfície de transportadores permite a entrega dos fármacos a células específicas. O receptor de assialoglicoproteína (ASGR) é uma lectina abundantemente expressa na superfície dos hepatócitos, ligando terminais de galactose e resíduos de *N*-acetil galactosamina (GaINAc), possibilitando a captação seletiva pelos hepatócitos (Prakash *et al*., 2016).

Teoricamente, a utilização de profármacos pode resolver outros problemas, como, por exemplo, a instabilidade dos fármacos no pH gástrico, a irritação gástrica direta (o ácido acetilsalicílico foi sintetizado no século XIX na tentativa de produzir um profármaco do ácido salicílico que fosse tolerável VO), a falha do fármaco em atravessar a barreira hematencefálica, entre outros. Embora o *designer* otimista dos profármacos "tenha de ter em mente que a reação natural de um organismo a substâncias estranhas seja queimar para se alimentar", o sucesso previamente referido na administração de fármacos de ácidos nucleicos aos hepatócitos é um incentivo notável, sendo que os primeiros estudos em humanos provaram o conceito, por exemplo, em pacientes com dislipidemia, hemofilia e uma forma de amiloidose.

Conjugados anticorpo-f6rmaco

▼ Um dos objetivos da quimioterapia antineoplásica é melhorar a seletividade dos fármacos citotóxicos (ver Capítulo 57). Uma abordagem é ligar o fármaco ou toxina a um anticorpo direcionado contra um antígeno específico do tumor, que se ligará seletivamente às células tumorais (Thomas *et al*., 2016). O **ado-trastuzumabe entansina** e o **brentuximabe vedotina**

foram aprovados pela FDA no tratamento de casos selecionados de câncer de mama metastático e linfoma de Hodgkin, respectivamente.

Acondicionamento em lipossomas

▼ Lipossomas são vesículas de 0,1 a 1 µm de diâmetro produzidas por sonicação de uma suspensão aquosa de fosfolipídios. Tais vesículas podem ser preenchidas com fármacos insolúveis em lipídios, que ficam retidos até que o lipossoma se rompa. Os lipossomas são captados pelas células reticuloendoteliais, especialmente no fígado. São concentrados também nos tumores malignos, estando disponíveis várias formulações quimioterápicas lipossômicas (Yingchoncharoeu *et al*., 2016). A **anfotericina**, um fármaco antifúngico usado no tratamento de micoses sistêmicas (ver Capítulo 54), está disponível em uma formulação lipossômica menos nefrotóxica e mais bem tolerada que a forma convencional, apesar de ser consideravelmente mais cara. Uma formulação de ação longa de **doxorrubicina**, encapsulada em lipossomas, está disponível para tratamento de doenças malignas (incluindo câncer de ovário e mieloma), e o **paclitaxel** está disponível em forma de nanopartícula de albumina e é usado no tratamento do câncer de mama (ver Capítulo 57). Uma preparação lipossômica de **citarabina** está disponível para o tratamento intratecal de meningite linfomatosa. A formulação lipossômica de **vincristina** está disponível para pacientes selecionados com leucemia linfoblástica aguda.

Dispositivos revestidos implant6veis

▼ Revestimentos impregnados foram desenvolvidos a fim de possibilitar a aplicação localizada de fármacos a partir de

implantes. Exemplos incluem a liberação de hormônios para o endométrio a partir de dispositivos intrauterinos e de agentes antitrombóticos e antiproliferativos (fármacos ou radiofármacos) para as artérias coronárias a partir de *stents* (dispositivos tubulares inseridos através de um cateter depois que uma artéria coronária obstruída foi dilatada por um balão). Os *stents* reduzem a recidiva da reestenose, mas isso ainda pode ocorrer nas bordas do dispositivo. Esse importante problema clínico é evitado revestindo-se os *stents* com fármacos como o **sirolimo** (um imunossupressor potente; ver Capítulo 27), embebido em um polímero de superfície.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Absorção e bioequivalência de fármacos

EMEA, 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. (Accessed 19 March 2017).

Yoshida, K., Maeda, K., Sugiyama, Y., 2013. Hepatic and intestinal drug transporters: prediction of pharmacokinetic effects caused by drug-drug interactions and genetic polymorphisms. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 53, 581–612. (*Revisão do estado de previsão do comportamento farmacológico com base nas interações dos fármacos mediadas pelos transportadores e na farmacogenética*)

Distribuição de fármacos (incluindo a barreira hematencefálica)

Ciarimboli, G., 2008. Organic cation transporters. Xenobiotica 38, 936–971. (*Discusão sobre a distribuição específica de espécies e de tecidos de várias isoformas e polimorfismos de OCT como fonte de variação na resposta aos fármacos*)

Miller, D.S., Bauer, B., Hartz, A.M.S., 2008. Modulation of P-glycoprotein at the blood–brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. Pharmacol. Rev. 60, 196–209.

Distribuição dos fármacos e vias de administração

Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., Trinka, E., 2015. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a

systematic review with meta-analysis. Epilepsy Behav. 49, 325–336. (*"O midazolam não intravenoso é tão eficaz e seguro quanto a administração intravenosa ou retal de diazepam em cessar o estado inicial de mal epiléptico nas crianças e, provavelmente, também nos adultos." O midazolam bucal foi, socialmente, mais aceito e mais fácil de administrar, podendo apresentar maior eficácia do que o diazepam retal no controle das convulsões*)

Huttunen, K.M., Raunio, H., Rautio, J., 2011. Prodrugs – from serendipity to rational design. Pharmacol. Rev. 63, 750–771. (*Revisão da estratégia dos profármacos*)

Needham, L.A., Davidson, A.H., Bawden, L.J., Belfield, A., 2011. Drug targeting to monocytes and macrophages using esterase-sensitive chemical motifs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 339, 132–142. (*Método engenhoso de direcionar os fármacos para esta linhagem celular que expressa, de forma seletiva, uma esterase que libera a forma carregada do fármaco dentro da célula, onde permanece retido e no qual reside o seu alvo*)

Prakash, T.P., Yu, J., Migawa, M.T., et al., 2016. Comprehensive structure activity relationship of triantennary *N*-acetylgalactosamine conjugated antisense oligonucleotides for targeted delivery to hepatocytes. J. Med. Chem. 59, 2718–2733. (*Tecnologia capacitadora: potencial porta para enchente de terapias baseadas em ácidos nucleicos*)

Renukuntla, J., Vadlapudi, A.D., Patel, A., Boddu, S.H.S., Mitra, A.K., 2013. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. Int. J. Pharm. 447, 75–93. (*Sucesso apenas limitado*)

Thomas, A., Teichner, B.A., Hassan, R., 2016. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. Lancet Oncol. 17 (6), e254–e262. (*Abordagem atrativa, dois produtos licenciados pela FDA*)

Yingchoncharoeu, P., Kanilowski, D.S., Richardson, D.R., 2016. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. Pharmacol. Rev. 63, 701–787. (*Potencial de nanopartículas lipídicas – várias já foram licenciadas*)

[1] Isso é ilustrado por diferenças de linhagens e de espécie. Por exemplo, os cães Collie não apresentam o gene de resistência a múltiplos fármacos (*mdr1*), que codifica uma glicoproteína P que extrui toxinas do líquido cefalorraquidiano através da barreia hematencefálica. Isso apresenta consequências para a medicina veterinária, porque a **ivermectina** (um fármaco anti-helmíntico, ver Capítulo 56) é muito neurotóxica para muitas raças com ascendência de Collie.

Metabolismo e Eliminação de Fármacos 10

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, descrevem-se as fases 1 e 2 da metabolização de fármacos, com ênfase na importância do sistema mono-oxigenase do citocromo P450. Abordam-se os processos de excreção biliar e recirculação êntero-hepática dos fármacos e as interações dos fármacos provocadas pela indução ou inibição do metabolismo. Analisam-se a excreção dos fármacos e dos metabólitos pelos rins, bem como as interações dos fármacos provocadas pelos efeitos na excreção renal.

INTRODU3ГO

A eliminação de um fármaco representa sua exclusão irreversível do corpo. Ela ocorre por meio de dois processos: *metabolismo* e *eliminação*. O metabolismo consiste em anabolismo e catabolismo, ou seja, construção e degradação de substâncias, respectivamente, pela conversão enzimática de uma entidade química em outra dentro do organismo, enquanto a eliminação consiste na saída do fármaco ou seus metabólitos do organismo. As principais vias de excreção são:

- Rins
- Sistema hepatobiliar
- Pulmões (importante para anestésicos voláteis/gasosos).

A maior parte dos fármacos deixa o organismo pela urina, inalterados ou na forma de metabólitos polares. Alguns fármacos são secretados na bile através do fígado, mas a maioria deles é reabsorvida no intestino. No entanto, há ocasiões (p. ex., **rifampicina**; ver Capítulo 52) em que a perda pelas fezes é responsável pela eliminação de uma fração substancial do fármaco inalterado em indivíduos sadios, e a eliminação fecal de fármacos como a **digoxina**, normalmente pela urina (ver Capítulo 22), torna-se progressivamente mais importante em pacientes com insuficiência renal em evolução. A eliminação pelos pulmões ocorre apenas com agentes altamente voláteis ou gasosos (p. ex., anestésicos gerais; ver Capítulo 42). Alguns fármacos também são eliminados em pequenas quantidades em secreções como o leite ou o suor. A eliminação por essas vias é quantitativamente desprezível, se comparada com a eliminação renal, mas a eliminação pelo leite pode ser importante pelos efeitos no lactente (<www.fpnotebook.com/ob/Pharm/MdctnsInLctn.htm>).

Substâncias lipofílicas não são eficientemente eliminadas pelos rins (ver adiante, p. 140). Consequentemente, a maioria dos fármacos lipofílicos é metabolizada a produtos mais polares, que são então eliminados na urina. Os fármacos são metabolizados predominantemente no fígado, especialmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Algumas enzimas do P450 são extra-hepáticas e desempenham função importante na biossíntese dos hormônios esteroides (ver Capítulo 34) e eicosanoides (ver Capítulo 18), mas aqui trataremos do catabolismo dos fármacos pelo sistema P450 hepático.

METABOLISMO DOS FÁRMACOS

Os animais desenvolveram sistemas complexos para destoxificar substâncias químicas estranhas (“xenobióticos”), incluindo carcinogênicos e toxinas presentes em plantas venenosas. Os fármacos são um caso especial de xenobióticos e, assim como os alcaloides vegetais, geralmente exibem uma *quiralidade* distinta (*i. e.*, existe mais de um estereoisômero) que afeta seu metabolismo global. O metabolismo dos fármacos envolve dois tipos de reação, conhecidos como de fase 1 e fase 2, que ocorrem de modo sequencial com frequência. Ambas as fases diminuem a lipossolubilidade, aumentando, assim, a eliminação renal.

REA3XES DE FASE 1

As reações de fase 1 (p. ex., oxidação, redução ou hidrólise) são catabólicas e seus produtos geralmente são quimicamente mais reativos; por isso, paradoxalmente, às vezes se apresentam mais tóxicos ou carcinogênicos que o fármaco original. As reações de fase 1 normalmente introduzem na molécula um grupo reativo, como o grupo hidroxila, um processo conhecido como "funcionalização". Esse grupo serve de ponto de ataque para que o sistema de conjugação ligue um substituinte, como o glicuronídio (Figura 10.1), o que explica por que as reações de fase 1 tão frequentemente precedem as reações de fase 2. O fígado é especialmente importante nas reações da fase 1. Muitas enzimas hepáticas que metabolizam fármacos, incluindo as enzimas CYP, estão inseridas no retículo endoplasmático liso. Elas geralmente são chamadas de enzimas "microssômicas" porque, na homogeneização e centrifugação diferencial, o retículo endoplasmático é quebrado em fragmentos muito pequenos que somente se sedimentam na fração microssômica depois de centrifugação prolongada em alta velocidade. Para chegarem a essas enzimas, os fármacos devem atravessar a membrana plasmática. Moléculas polares o fazem mais lentamente que as moléculas lipossolúveis, exceto onde existem mecanismos específicos de transporte (ver Capítulo 9), e, por isso, o metabolismo intracelular é importante para fármacos lipossolúveis, enquanto fármacos polares são pelo menos parcialmente eliminados na forma inalterada na urina.

Sistema mono-oxigenase P450

■ Natureza, classifica3ro e mecanismo das enzimas P450

As enzimas do citocromo P450 são hemeproteínas que abrangem uma grande família ("superfamília") de enzimas relacionadas, mas distintas (cada uma chamada de CYP, seguida por um conjunto de números e uma letra). As enzimas P450 (revisadas por Guengerich *et al*., 2016 e Nair *et al*., 2016) se diferenciam entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e agentes indutores (ver adiante) e na especificidade das reações que catalisam. Os diferentes membros da família apresentam especificidades de substratos distintas, mas que frequentemente se sobrepõem. A purificação e a clonagem das enzimas P450 formam a base da classificação atual,

calcada nas similaridades da sequência de aminoácidos. Nem todas as 57 CYP humanas estão envolvidas no metabolismo dos fármacos, mas estima-se que as enzimas CYP nas famílias 1-3 medeiem 70 a 80% de todo o metabolismo dependente de fase 1 de fármacos com moléculas pequenas utilizados na clínica (Ingelman-Sundberg, 2004). Doze CYP são responsáveis por 93% do metabolismo de 1.839 reações conhecidas de metabolização de fármacos, inscritas em uma grande base de dados internacional (Preissner *et al*., 2013). As CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C9 e 2C19 são responsáveis por cerca de 60% do metabolismo dos fármacos. Exemplos de fármacos que são substratos de algumas importantes isoenzimas P450 são referidos na Tabela 10.1. O Department of Medicine/Clinical Pharmacology da Indiana University disponibiliza uma tabela útil de substratos, inibidores e indutores dos subtipos de CYP (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/– acessado em agosto de 2018>).

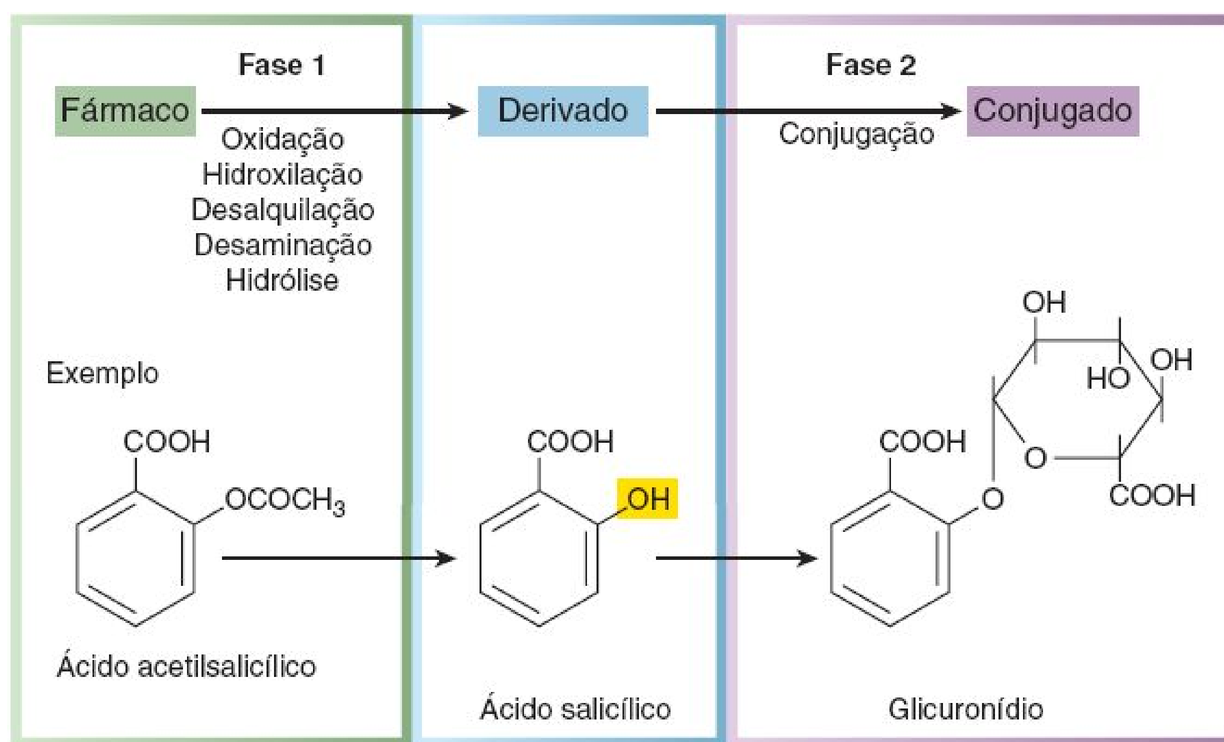


Figura 10.1 **As duas fases do metabolismo dos fármacos.**

Tabela 10.1 **Exemplos de fármacos que são substratos de isoenzimas P450.**

Isoenzima P450	Fármaco(s)
CYP1A2	Cafeína, paracetamol (⟶NAPQI), tacrina, teofilina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, varfarina
CYP2D6	Codeína, debrisoquina, S-metoprolol
CYP2E1	Álcool, paracetamol
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporina, nifedipino, indinavir, sinvastatina

NAPQI, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina – metabólito responsável pela toxicidade do paracetamol na superdosagem.

(Adaptada de http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm)

A oxidação dos fármacos pelo sistema mono-oxigenase P450 requer fármaco (substrato, "FH"), enzima P450, oxigênio molecular, NADPH e NADPH-P450 redutase (uma flavoproteína). O mecanismo envolve um ciclo complexo (Figura 10.2), mas o resultado da reação é bem simples; ou seja, a adição de um átomo de oxigênio (do oxigênio molecular) ao fármaco para formar um produto hidroxilado (FOH), enquanto o outro átomo de oxigênio é convertido em água.

▼ As enzimas P450 contêm propriedades espectrais únicas, e as formas reduzidas se combinam ao monóxido de carbono para formar um composto rosa (daí o "P" [do inglês, *pink*]) com picos de absorbância próximos a 450 nm (variando de 447 a 452 nm). O primeiro indício de que existem diversas formas de CYP veio da observação de que o tratamento de ratos com 3-

metilcolantreno (3-MC), um agente indutor (ver adiante), causa um desvio na absorbância máxima de 450 para 448 nm – a isoforma da enzima induzida por 3-MC absorve o máximo de luz em um comprimento de onda menor que a enzima não induzida.

■ P450 e variaзro biolygica

Existem variações importantes entre as espécies na expressão e na regulação das enzimas P450. Por exemplo, vias de ativação pelas quais determinadas aminas heterocíclicas da dieta (formadas quando a carne é cozida) originam produtos genotóxicos envolvem um membro da superfamília P450 (CYP1A2), que é constitutiva em seres humanos e ratos (que desenvolvem tumores do cólon após o tratamento com essas aminas), mas não em macacos *cinomolgus* (que não desenvolvem esses tumores). Essas diferenças entre as espécies apresentam implicações cruciais para o tipo de espécie a ser usada em testes de toxicidade e potencial carcinogênico durante o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados em humanos.

Nas populações humanas, existem fontes importantes de variação interindividual nas enzimas P450, que se revestem de grande importância terapêutica. Tais fontes incluem polimorfismos genéticos (sequências alternativas em um *locus* dentro da fita de DNA – os alelos – que persistem em uma população ao longo de diversas gerações; ver Capítulo 12). Os fatores ambientais também são importantes, uma vez que inibidores e indutores enzimáticos estão presentes na dieta e no meio ambiente. Por exemplo, um componente do suco de toranja inibe o metabolismo de fármacos (com consequências potencialmente funestas, incluindo arritmias cardíacas), enquanto a couve-de-bruxelas e a fumaça do cigarro induzem as enzimas P450. Os componentes da erva-de-são-joão, um medicamento fitoterápico (ver Capítulo 48), induzem isoenzimas CYP450 bem como a glicoproteína P (P-gp) (ver Capítulo 9). As interações dos fármacos, com base nas alterações que um fármaco provoca no metabolismo de outro, são comuns e clinicamente importantes (ver Capítulo 12).

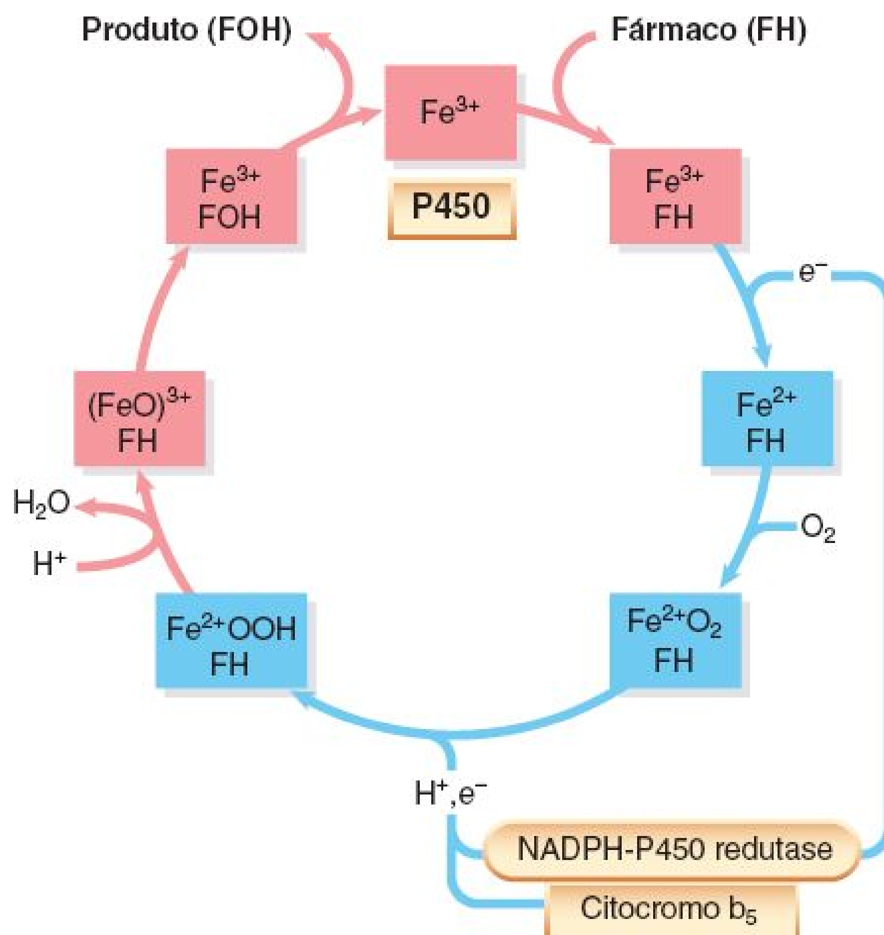


Figura 10.2 **O ciclo da mono-oxigenase P450.** Cada retângulo *rosa* ou *azul* representa uma única molécula do citocromo P450 durante o ciclo catalítico. O ferro na P450 encontra-se no estado férrico (*retângulos em rosa*) ou no estado ferroso (*retângulos em azul*). O P450, que contém ferro férrico (Fe^{3+}), combina-se com uma molécula do fármaco ("FH") e recebe um elétron da NADPH-P450 redutase, que reduz o ferro para Fe^{2+}. Este combina-se com oxigênio molecular, um próton e um segundo elétron (da NADPH-P450 redutase ou do citocromo b_5) para formar um complexo Fe^{2+}OOH-FH. Esse complexo se combina com outro próton para produzir água e o complexo oxeno férrico $(FeO)^{3+}$-FH. O $(FeO)^{3+}$ extrai um átomo de hidrogênio do FH, com formação de um par de radicais livres de curta duração (ver texto), liberação do fármaco oxidado ("FOH") do complexo e regeneração da enzima P450.

Nem todas as reações de oxidação dos fármacos envolvem o sistema P450. Vários fármacos são metabolizados no plasma (p. ex., hidrólise do **suxametônio** pela colinesterase plasmática; ver Capítulo 14), pulmão (p. ex., diversos prostanoides; ver Capítulo 18) ou intestino (p. ex., **tiramina**, **salbutamol**; ver Capítulos 15 e 29). O **etanol** (ver Capítulo 50) é metabolizado por uma enzima citoplasmática solúvel, a álcool desidrogenase, além do CYP2E1. Outras enzimas independentes do P450 envolvidas na oxidação dos fármacos incluem a xantina oxidase, que inativa a **6-mercaptopurina** (ver Capítulo 57) e a monoamina oxidase, que inativa muitas aminas biologicamente ativas (p. ex., **norepinefrina**, tiramina, 5-hidroxitriptamina; ver Capítulos 15 e 16).

Reaзxes de hidrylise

A hidrólise (p. ex., do **ácido acetilsalicílico**; Figura 10.1) ocorre no plasma e em muitos tecidos. Tanto as ligações éster como as ligações amida (estas menos facilmente) são suscetíveis à hidrólise. A redução é muito menos comum na fase 1 que a oxidação, mas a **varfarina** (ver Capítulo 25) é inativada por intermédio da redução de uma cetona em um grupo hidroxila pelo CYP2A6.

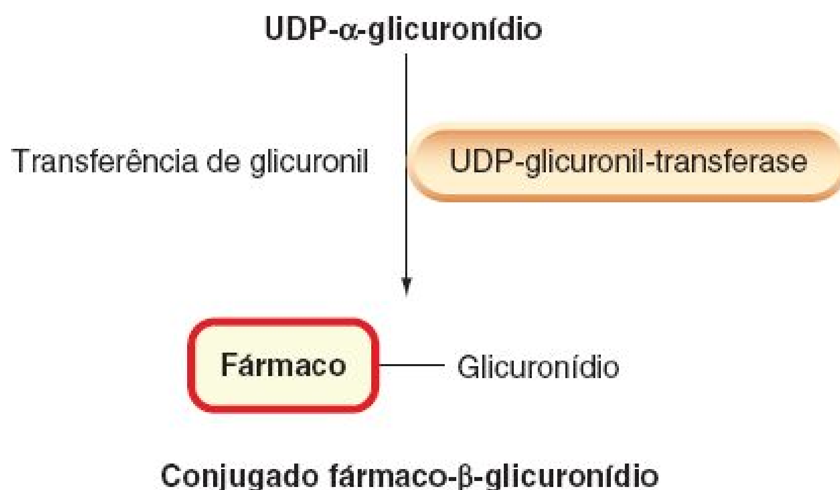


Figura 10.3 **A reação de conjugação de glicuronídio.** Um grupo glicuronil é transferido a partir da uridina difosfato de ácido glicurônico a uma molécula de fármaco.

REA3XES DE FASE 2

As reações da fase 2 são sintéticas (“anabólicas”) e incluem conjugação (*i. e.*, ligação de um grupo substituinte), que normalmente resulta em produtos inativos, embora existam exceções (p. ex., o sulfato ativo metabólito do **minoxidil** é um ativador do canal de potássio utilizado no tratamento da hipertensão grave [ver Capítulo 23] e [como creme] da queda do cabelo). As reações da fase 2 ocorrem principalmente no fígado. Se a molécula de um fármaco ou um produto da fase 1 tiver uma “alavanca” adequada (p. ex., um grupo hidroxila, tiol ou amino), torna-se suscetível à conjugação. O grupo químico inserido pode ser glicuronil (Figura 10.3), sulfato, metilo ou acetilo. A glutationa conjuga fármacos ou os seus metabólitos da fase 1 através do seu grupo sulfídrico, como no caso da desintoxicação do **paracetamol** (Figura 58.1). A glicuronidação envolve a formação de um composto de fosfato de alta energia (“doador”), o ácido uridinadifosfato glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amina, éster ou tiol. A UDP, que catalisa essas reações, tem especificidade para um amplo conjunto de substratos, o que abarca muitos fármacos e outras moléculas estranhas. Várias substâncias endógenas, incluindo a bilirrubina e os corticosteroides suprarrenais, são conjugadas pela mesma via de sinalização.

Nas reações de acetilação e metilação, a acetil-CoA e a S-adenosil metionina, respectivamente, atuam como os grupos doadores. Muitas reações de conjugação ocorrem no fígado, mas outros tecidos, como os pulmões e rins, também estão envolvidos.

ESTEREOSSELETIVIDADE

Muitos fármacos clinicamente importantes, como o **sotalol** (ver Capítulo 22), a **varfarina** (ver Capítulo 25) e a **ciclofosfamida** (ver Capítulo 57), são misturas de estereoisômeros, cujos componentes se diferenciam não apenas por seus efeitos farmacológicos, mas também por seu metabolismo, que pode seguir vias completamente diferentes (Campo *et al.,* 2009). Diversas interações medicamentosas clinicamente importantes de fármacos envolvem inibição estereoespecífica do metabolismo de um fármaco por outro (Tabela 10.6). Em alguns casos, a toxicidade do fármaco está ligada principalmente a

um dos estereoisômeros, e não necessariamente ao farmacologicamente ativo. Quando possível, as autoridades reguladoras insistem para que novos fármacos consistam em estereoisômeros puros para reduzir tais complicações.[1]

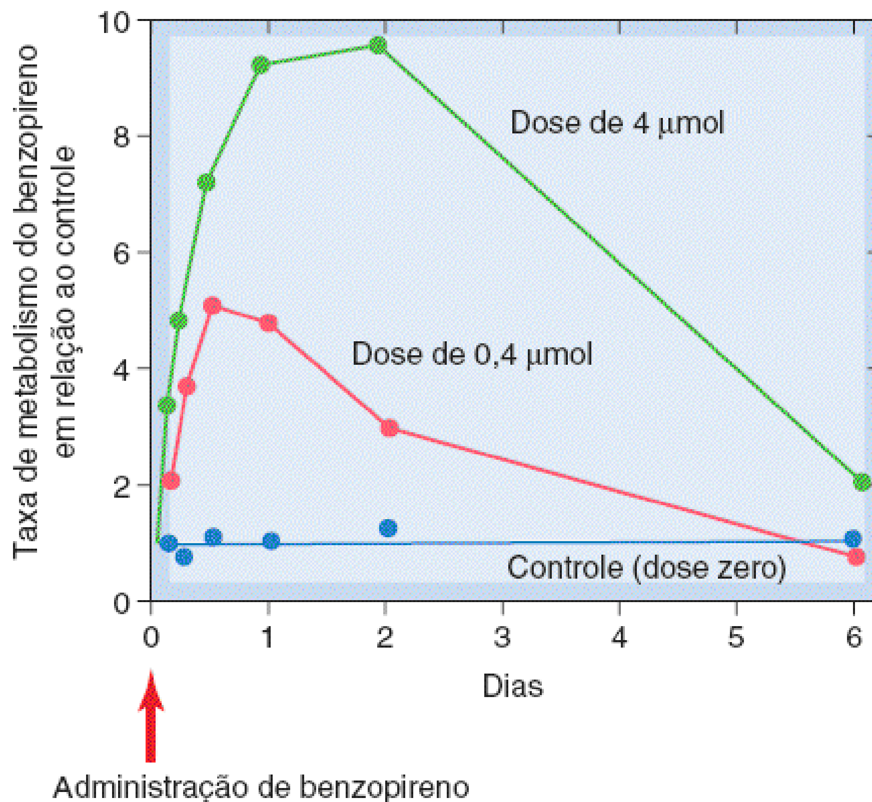


Figura 10.4 **Estimulação do metabolismo hepático do benzopireno.** Foi administrado benzopireno (intraperitonealmente) a ratos jovens nas doses indicadas, e a atividade de metabolização do benzopireno por homogeneizados de fígado foi medida, de tempos em tempos, por até 6 dias. (De Conney, A.H. *et al*., 1957. J. Biol. Chem. 228, 753.)

INIBIЗГO DO P450

Os inibidores do P450 diferem em sua seletividade para as diversas isoformas da enzima, sendo classificados pelo seu mecanismo de ação. Alguns fármacos competem pelo ponto ativo, mas não são, em si, substratos (p. ex., a **quinidina** é um inibidor competitivo potente do CYP2D6, mas não

é substrato para ele). Os inibidores não competitivos incluem fármacos como o **cetoconazol**, que forma um firme complexo com a forma Fe^{3+} do ferro hêmico do CYP3A4, causando inibição não competitiva reversível. Os denominados inibidores com base no mecanismo requerem oxidação por uma enzima P450. Exemplos incluem o contraceptivo oral **gestodeno** (CYP3A4) e o fármaco anti-helmíntico **dietilcarbamazina** (CYP2E1). Um produto da oxidação (p. ex., um provável intermediário epóxido do gestodeno) liga-se covalentemente à enzima, a qual depois se destrói ("inibição suicida"; Pelkonen *et al.,* 2008).

INDUÇÃO DE ENZIMAS MICROSSÔMICAS

Diversos fármacos, tais como **rifampicina** (ver Capítulo 52), **etanol** (ver Capítulo 50) e **carbamazepina** (ver Capítulo 46), aumentam a atividade dos sistemas microssômicos de oxidação e conjugação quando administrados repetidamente. Muitas substâncias químicas carcinogênicas (p. ex., benzopireno, 3-metil clorantreno) também têm esse efeito, que pode ser substancial. A Figura 10.4 mostra um aumento de quase 10 vezes no metabolismo do benzopireno 2 dias após uma dose única. Esse efeito é denominado *indução*, e é resultante da síntese aumentada e/ou redução da destruição das enzimas microssômicas (Pelkonen *et al*., 2008).

A indução enzimática pode aumentar a toxicidade e a capacidade carcinogênica de um fármaco, pois diversos metabólitos da fase 1 são tóxicos ou carcinogênicos: o paracetamol é exemplo importante de um fármaco com um metabólito altamente tóxico (ver Capítulo 58). A indução enzimática é explorada terapeuticamente na administração de **fenobarbital** em bebês prematuros, de forma a induzir a glicoronil transferase para, desse modo, aumentar a conjugação da bilirrubina e reduzir o risco de *kernicterus* (uma lesão neurológica dos núcleos da base pela bilirrubina, ver Capítulo 9).

▼ O mecanismo da indução não está totalmente elucidado, mas é semelhante ao envolvido na ação dos esteroides e outros hormônios que se ligam a receptores nucleares (ver Capítulo 3). Os agentes indutores mais estudados são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (p. ex., 3-MC). Eles se unem ao domínio de ligação de ligantes de uma proteína solúvel, denominada

receptor de hidrocarboneto aromático (Ah). Esse complexo é transportado para o núcleo por um translocador nuclear do receptor Ah, ligando-se aos elementos de resposta do receptor Ah no DNA, promovendo a transcrição do gene *CYP1A1*. Além de aumentar a transcrição, alguns agentes indutores (p. ex., o etanol, que induz o CYP2E1 em seres humanos) também estabilizam o mRNA ou a proteína P450.

METABOLISMO PRЙ-SISTKMICO (PRIMEIRA PASSAGEM)

Alguns fármacos são eliminados com tanta eficácia pelo fígado ou parede intestinal, que a quantidade que chega à circulação sistêmica é consideravelmente menor que a absorvida. A isso se chama metabolismo pré-sistêmico (ou de primeira passagem), que reduz a biodisponibilidade do fármaco (ver Capítulo 9), mesmo quando ele é bem absorvido no intestino. O metabolismo pré-sistêmico é importante para muitos fármacos terapêuticos (a Tabela 10.2 mostra alguns exemplos), o que é problemático porque:

- É necessária uma dose muito maior do fármaco quando administrado oralmente do que por via parenteral
- Ocorrem acentuadas variações individuais na extensão do metabolismo de primeira passagem, tanto na atividade das enzimas metabolizadoras de fármacos como na variação do fluxo sanguíneo hepático ou intestinal. O fluxo sanguíneo hepático pode ser reduzido no caso de doença (p. ex., insuficiência cardíaca) ou por meio de fármacos, como os antagonistas dos β-adrenorreceptores, que diminuem a depuração (*clearance*) de outros fármacos não relacionados, tais como a lidocaína, e que estão sujeitos ao metabolismo pré-sistêmico devido a uma alta taxa de extração hepática. O fluxo sanguíneo intestinal é muito influenciado pela alimentação, sendo comum a realização de estudos sobre os efeitos

farmacocinéticos dos alimentos no desenvolvimento de fármacos administrados por via oral.

Tabela 10.2	Exemplos de fármacos que sofrem eliminação pré-sistêmica ("de primeira passagem") significativa.
Ácido acetilsalicílico	Metoprolol
Trinitrato de glicerila	Morfina
Dinitrato de isossorbida	Propranolol
Levodopa	Salbutamol
Lidocaína	Verapamil

METABYLITOS FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS

Em alguns casos (Tabela 10.3), um fármaco somente se torna farmacologicamente ativo depois de metabolizado. Por exemplo, a **azatioprina**, um imunossupressor (ver Capítulo 27), é metabolizada originando **mercaptopurina**; o **enalapril**, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ver Capítulo 23), é hidrolisado para a sua forma ativa, o **enalaprilate**. Tais fármacos, nos quais o composto original não é ativo, são chamados de *profármacos*. Às vezes, tais compostos são projetados deliberadamente para superar problemas relacionados com seu suprimento ao organismo (ver Capítulo 9). O metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco. O **ácido acetilsalicílico** inibe funções das plaquetas e tem ação anti-inflamatória (ver Capítulos25 e 27). É hidrolisado a ácido salicílico (ver Figura 10.1), que apresenta atividade anti-inflamatória, mas não antiplaquetária. Em outros casos, os metabólitos apresentam ações semelhantes às do fármaco original (p.ex., os benzodiazepínicos, muitos dos quais formam metabólitos ativos de longa duração que causam a persistência da sedação por muito tempo depois que o fármaco original foi eliminado; ver Capítulo 45). Também existem casos em que os metabólitos são responsáveis pela toxicidade. A toxicidade para a

bexiga da **ciclofosfamida**, causada por seu metabólito tóxico, a acroleí-na (ver Capítulo 57), é um exemplo. A toxicidade do metanol e do etilenoglicol advém dos metabólitos formados por ál-cool desidrogenase. O envenenamento com esses agentes é tratado com a administração de etanol (ou um inibidor mais potente), que compete pelo centro ativo da enzima.

INTERA3XES MEDICAMENTOSAS POR INDU3ГO OU INIBI3ГO ENZIMБTICA

Interaзxes causadas por induзгo enzimбtica

A indução enzimática é uma causa importante da interação medicamentosa. O início lento da indução e a recupe-ração lenta depois da retirada do agente indutor, em conjunto com o potencial de indução seletiva de uma ou mais isoenzimas CYP, contribuem para a natureza traiçoeira dos problemas clínicos que a indução representa. Os problemas clínicos derivados de tais interações são muito variados e incluem rejeição de transplantes devido à perda de efetividade de tratamentos imunossupressores, convulsões provocadas pela perda de eficácia de anticonvulsivantes, gravidez indesejada devido à perda de eficácia dos contraceptivos orais e trombose (perda de eficácia da varfarina) ou hemorragia (devido à incapacidade de reconhecer a necessidade de diminuir a dosagem de varfarina quando a indução abranda após a descontinuação de um agente indutor). Mais de 200 fármacos provocam indução enzimática e, consequentemente, diminuem a atividade farmacológica de uma série de outros fármacos. São apresentados alguns exemplos na Tabela 10.4, e mais exemplos são fornecidos no *site* do Deparment of Medicine da Indiana University citado previamente (p. 134). Uma vez que o agente indutor é muitas vezes também um substrato para as enzimas induzidas, o processo pode resultar em uma tolerância lentamente desenvolvida. Este tipo de tolerância farmacocinética é normalmente menos acentuado que a tolerância farmacodinâmica; por exemplo, a opioides (ver Capítulo 43), mas é clinicamente importante quando se iniciam tratamentos com o anticonvulsivo **carbamazepina** (ver Capítulo 46). Os tratamentos iniciam-se com baixas dosagens para evitar a toxicidade (pois as enzimas hepáticas não são induzidas inicialmente) e são aumentadas gradualmente por algumas semanas, durante as quais induzem o seu próprio metabolismo.

Metabolismo dos fármacos

- As reações de fase 1 envolvem oxidação, redução e hidrólise:
  - Em geral, formam produtos quimicamente mais reativos, que podem ser farmacologicamente ativos, tóxicos ou carcinogênicos
  - Com frequência, envolvem um sistema de monoamino-oxigenases, no qual o citocromo P450 desempenha um papel fundamental
- As reações de fase 2 envolvem a conjugação (p. ex., glicuronidação) de um grupo reativo (geralmente inserido durante a reação de fase 1) e normalmente levam à formação de produtos inativos e polares que são eliminados facilmente na urina
- Alguns produtos conjugados são eliminados pela bile, reativados no intestino e depois reabsorvidos ("circulação êntero-hepática")
- A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente o metabolismo hepático de fármacos. Em consequência, pode haver aumento da toxicidade de fármacos que contêm metabólitos tóxicos, e é uma causa importante da interação fármaco-fármaco, como é a inibição enzimática
- O metabolismo pré-sistêmico no fígado ou na parede intestinal reduz a biodisponibilidade de diversos fármacos quando são administrados por via oral.

Tabela 10.3 Alguns fármacos que produzem metabólitos ativos ou tóxicos.

Inativos (profármacos)	Fármaco ativo	Metabólito ativo	Metabólito tóxico	Capítulo(s)
Azatioprina →		Mercaptopurina		27
Cortisona →		Hidrocortisona		34
Prednisona →		Prednisolona		34
Enalapril →		Enalaprilate		23
Zidovudina →		Trifosfato de zidovudina		53
Ciclofosfamida →		Mostarda de fosforamida →	Acroleína	57
	Diazepam - - →	Oxazepam		45
	Morfina →	Morfina 6-glicuronídio		43
	Halotano →		Ácido trifluoracético	42
	Metoxiflurano →		Fluoreto	42
	Paracetamol →		*N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina	27, 58

A Figura 10.5 representa a forma como o antibiótico **rifampicina**, administrado durante 3 dias, reduz a eficácia da **varfarina** como anticoagulante. Em contrapartida, a indução enzimática pode aumentar a toxicidade de um segundo fármaco, se os efeitos tóxicos forem mediados por um metabólito ativo. A toxicidade do **paracetamol** (**acetaminofeno**) é um caso a apreciar (ver Figura 58.1): esta é causada pelo metabólito derivado da CYP, imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona (NAPQI). Consequentemente, o risco de lesões hepáticas graves após uma dose tóxica de paracetamol é maior em pacientes em que tenha sido induzida a CYP; por exemplo, por meio do consumo crônico de álcool.

Intera3xes causadas por inibi3ro enzim6tica

Tal como para a indução, as interações causadas por inibição enzimática são difíceis de se antecipar pelos princípios primários. Se existirem dúvidas sobre a possibilidade de uma interação, é melhor pesquisar pelas mesmas (p. ex., no British National Formulary, que apresenta um importante apêndice sobre interações farmacológicas, indicando aquelas que são clinicamente importantes) ou no *site* do Department of Medicine da Indiana University citado previamente (p. 134).

A inibição enzimática, especialmente das enzimas CYP, reduz o metabolismo e, consequentemente, aumenta a ação de outros fármacos inativados pelas enzimas. Tais efeitos podem ser clinicamente importantes e são de grande relevância no tratamento com terapias combinadas de pacientes infectados pelo HIV, uma vez que vários inibidores de protease são inibidores potentes da CYP (ver Capítulo 53). Outros exemplos de fármacos inibidores de enzimas são apresentados na Tabela 10.5. Para dificultar ainda mais, vários inibidores do metabolismo de fármacos influenciam seletivamente o metabolismo de diferentes estereoisômeros. Na Tabela 10.6 são apresentados exemplos de fármacos que inibem o metabolismo dos isômeros de varfarina ativos (*S*) e menos ativos (*R*).

Os efeitos terapêuticos de alguns fármacos são uma consequência direta da inibição enzimática (p. ex., o **alopurinol**, o inibidor da xantina oxidase, utilizado no tratamento da gota; ver Capítulo 27). A xantina oxidase metaboliza vários fármacos citotóxicos e imunossupressores, incluindo a **mercaptopurina** (o metabólito ativo da **azatioprina**), cuja ação é, então,

potencializada e prolongada pelo alopurinol. O **dissulfiram**, um inibidor do aldeído desidrogenase, utilizado na produção de uma reação aversiva ao etanol (ver Capítulo 50), também inibe o metabolismo de outros fármacos, incluindo a **varfarina**, a qual potencia. O **metronidazol**, um antimicrobiano utilizado no tratamento de infecções bacterianas anaeróbicas e de várias doenças protozoárias (ver Capítulos 52 e 55), também inibe esta enzima e, por esse motivo, os pacientes aos quais é prescrito este fármaco devem evitar o consumo de álcool.

Tabela 10.4 **Exemplos de fármacos que induzem as enzimas metabolizadoras de fármacos.**

Fármacos que induzem a ação das enzimas	Exemplos de fármacos com o metabolismo alterado
Fenobarbital	Varfarina
Rifampicina	Contraceptivos orais
Griseofulvina	Corticosteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Etanol Carbamazepina	Os fármacos indicados na coluna à esquerda também são afetados

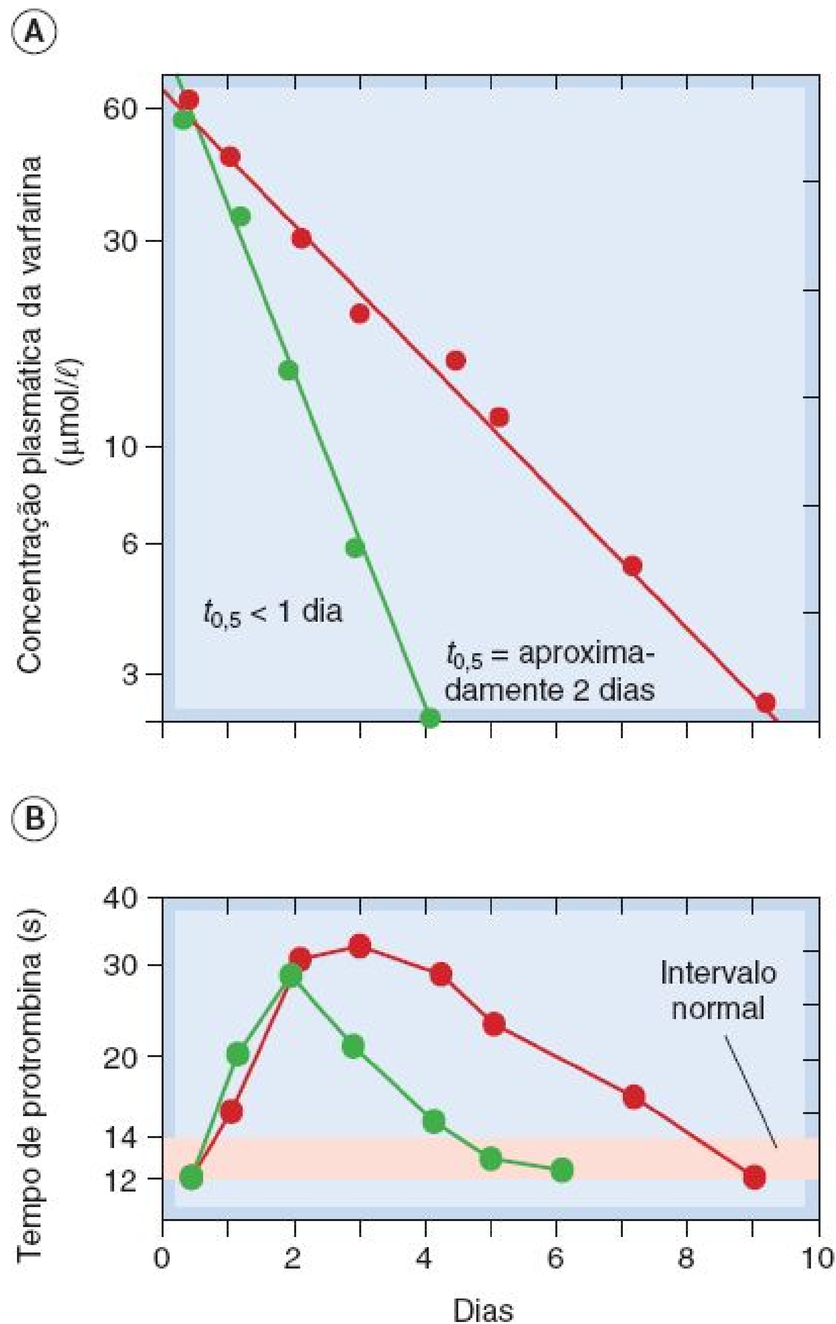


Figura 10.5 **Efeito da rifampicina no metabolismo e ação anticoagulante da varfarina. A.** A concentração plasmática da varfarina (escala logarítmica) em função do tempo após uma única dose oral de 5 µmol/kg do peso corporal. Depois de ter sido administrada a rifampicina (600 mg/dia durante alguns dias), a meia-vida plasmática da varfarina diminuiu de cerca de 2 dias para < 1 dia. **B.** O efeito de uma única dose de varfarina no tempo de protrombina

em condições normais (*curva vermelha*) e após administração de rifampicina (*curva verde*). (Redesenhada de O' Reilly, R.A. 1974. Ann. Intern. Med. 81, 337.)

Tabela 10.5 **Exemplos de fármacos que inibem as enzimas metabolizadoras de fármacos.**

Fármacos que inibem a ação das enzimas	Fármacos com o metabolismo alterado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacino	Teofilina
Corticosteroides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Dissulfiram	Varfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoamina oxidase	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

Tabela 10.6 **Inibição estereosseletiva e não estereosseletiva do metabolismo da varfarina.**

Inibição do metabolismo	Fármaco(s)
Estereosseletiva para o isómero (*S*)	Fenilbutazona
	Metronidazol
	Sulfimpirazona
	Sulfametoxazol-trimetoprima

	Dissulfiram
Estereosseletiva para o isômero (*R*)	Cimetidina[a] Omeprazol[a]
Efeito não estereosseletivo em ambos os isômeros	Amiodarona

[a]Efeito menor apenas no tempo da protrombina.

(De Hirsh, J., 1991. N. Engl. J. Med. 324, 1865-1875.)

Também existem exemplos de fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos, embora a inibição enzimática não seja o mecanismo principal de ação dos agentes agressores. Assim, os glicocorticosteroides e a **cimetidina** potenciam a ação de uma série de fármacos, incluindo alguns fármacos antidepressivos e citotóxicos.

A inibição da conversão de um profármaco no seu metabólito ativo pode resultar em *perda* de atividade. Os inibidores da bomba de prótons (como o **omeprazol**, ver Capítulo 31) e o fármaco antiagregante plaquetário **clopidogrel** (ver Capítulo 25) têm sido amplamente prescritos em conjunto, uma vez que o clopidogrel é utilizado com frequência com outros fármacos antitrombóticos, predispondo a hemorragias gástricas, sendo que o omeprazol reduz a acidez gástrica e o risco de hemorragia gástrica (ver Capítulo 31). O clopidogrel atua por meio de um metabólito ativo formado pelo CYP2C19 que é inibido pelo omeprazol, reduzindo assim, possivelmente, o efeito antiagregante plaquetário. Não está muito claro de que forma isso é clinicamente importante, mas a FDA continua a alertar contra o uso em simultâneo desses fármacos.

ELIMINAЗГO DE FБRMACOS E SEUS METABУLITOS

ELIMINAЗГO BILIAR E CIRCULAЗГO КNTERO-HEPБTICA

As células hepáticas transferem diversas substâncias, inclusive fármacos, do plasma para a bile por sistemas de transporte semelhantes aos do túbulo renal, incluindo transportadores de cátions (OCT) e de ânions orgânicos

(OAT) e glicoproteínas P (P-gp) (ver Capítulo 9). Alguns compostos de fármacos hidrofílicos (principalmente glicuronídios) ficam concentrados na bile e são enviados para o intestino, em que o glicuronídio pode ser hidrolisado, regenerando o fármaco ativo; o fármaco pode então ser reabsorvido e o ciclo se repete, em um processo denominado *circulação êntero-hepática*. O resultado é um “reservatório” de fármaco recirculante que pode representar até cerca de 20% do total de fármaco presente no organismo, prolongando sua ação. Exemplos em que isso é importante incluem **morfina** (ver Capítulo 43) e **etinilestradiol** (ver Capítulo 36). Diversos fármacos são eliminados pela bile em quantidades consideráveis. O **vecurônio** (um relaxante muscular não despolarizante; ver Capítulo 14) é um exemplo de fármaco que é eliminado inalterado na bile. A **rifampicina** (ver Capítulo 52) é absorvida no intestino e desacetilada lentamente, retendo sua atividade biológica. As duas formas são secretadas na bile, mas a forma desacetilada não é reabsorvida e, assim, com o passar do tempo, a maior parte do fármaco abandona o organismo nessa forma por meio das fezes.

ELIMINAЗГO RENAL DE FБRMACOS E SEUS METABУLITOS

Depuraзгo (*clearance*) renal

A eliminação de fármacos pelos rins é mais bem quantificada pela depuração (ou *clearance*) renal (CL_{ren}, ver Capítulos 11 e 30), definida como o volume de plasma que contém a quantidade da substância removida pelos rins na unidade de tempo. Ela é calculada a partir da concentração plasmática, C_p, da concentração urinária, C_u, e da velocidade do fluxo urinário, V_u, por meio da seguinte equação:

$$CL_{ren} = \frac{C_u \times V_u}{C_p}.$$

O CL_{ren} varia muito para os diversos fármacos, desde menos de 1 ml/min até o máximo teórico dado pelo fluxo plasmático renal, que é de aproximadamente 700 ml/min, medido pela depuração do ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) (a eliminação renal de PAH é próxima de 100%).

Existe muita diferença na velocidade com que os fármacos são eliminados pelos rins, variando desde a **penicilina** (ver Capítulo 52), que é retirada quase completamente do sangue (como o PAH) em uma única passagem pelos rins, até a **amiodarona** (ver Capítulo 22) e o **risedronato** (ver Capítulo 37), que são depurados de modo extremamente lento. A maioria dos fármacos encontra-se entre esses dois extremos. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos:

1. Filtração glomerular.
2. Secreção tubular ativa.
3. Reabsorção passiva (difusão pelo líquido tubular concentrado e reabsorção pelo epitélio tubular).

Filtraзro glomerular

Os capilares glomerulares possibilitam que moléculas de fármacos com peso molecular abaixo de 20 kDa se difundam para o filtrado glomerular. Esses capilares são quase completamente impermeáveis à albumina plasmática (peso molecular de aproximadamente 68 kDa), mas a maioria dos fármacos – com exceção de macromoléculas como a **heparina** (ver Capítulo 25) ou biofármacos (ver Capítulo 5) – cruza a barreira livremente. Se um fármaco se liga à albumina plasmática, apenas o fármaco livre é filtrado. Se cerca de 98% de um fármaco, como a **varfarina** (ver Capítulo 25), estiver ligado à albumina, a concentração no filtrado é de apenas 2% daquela do plasma e, consequentemente, a eliminação por filtração estará correspondentemente diminuída.

Tabela 10.7 **Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT.**

OAT	OCT
Ácido *p*-amino-hipúrico	Amilorida
Furosemida	Dopamina
Conjugados do ácido glicurônico	Histamina

Conjugados de glicina	Mepacrina
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Petidina
Penicilina	Compostos de amônio quaternário
Probenecida	Quinina
Conjugados de sulfato	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Diuréticos tiazídicos	Triantereno
Ácido úrico	

Secreзro tubular

Até 20% do fluxo plasmático renal é filtrado pelo glomérulo, deixando pelo menos 80% do fármaco que chega ao rim passar para os capilares peritubulares do túbulo proximal. Aqui, as moléculas dos fármacos são transferidas para o lúmen tubular por dois sistemas de transportadores independentes e relativamente não seletivos (ver Capítulo 9). Um destes, o OAT, transporta os fármacos ácidos na sua forma aniônica negativa (bem como muitos outros ácidos endógenos, como o ácido úrico), enquanto o OCT lida com bases orgânicas na forma protonada catiônica. A Tabela 10.7 apresenta alguns dos fármacos mais importantes transportados por esses dois sistemas. Os transportadores OAT podem mover moléculas de fármacos contra gradiente eletroquímico e, consequentemente, reduzir a concentração plasmática praticamente a zero; enquanto os OCT facilitam o transporte a favor do gradiente eletroquímico. Como pelo menos 80% do fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a secreção tubular é potencialmente o mecanismo mais efetivo de eliminação renal de fármacos. Diferentemente da filtração glomerular, a transferência mediada por transportadores pode efetuar a depuração máxima de um fármaco, mesmo quando a maior parte dele está ligada a proteínas plasmáticas.[2] Apesar de cerca de 80% da **penicilina** (ver Capítulo 52), por exemplo, estar ligada a proteínas plasmáticas e, portanto, só ser depurada lentamente pela filtração,

o fármaco é removido quase completamente pela secreção tubular proximal, e sua velocidade global de eliminação é bastante alta.

Muitos fármacos competem pelo mesmo sistema de transporte (Tabela 10.7), levando a interações medicamentosas. Como exemplo, a **probenecida** foi desenvolvida originariamente para potenciar a penicilina, retardando sua secreção tubular (ver adiante).

Tabela 10.8 **Exemplos de fármacos que são eliminados praticamente inalterados na urina.**

Porcentagem	Fármacos eliminados
100 a 75	Furosemida, gentamicina, metotrexato, atenolol, digoxina
75 a 50	Benzilpenicilina, cimetidina, oxitetraciclina, neostigmina
Cerca de 50	Propantelina, tubocurarina

Difusгo atravйs do tъbulo renal

A água é reabsorvida conforme o líquido atravessa o túbulo e, por isso, o volume de urina produzida é de aproximadamente 1% do volume do filtrado glomerular. Consequentemente, se o túbulo for livremente permeável às moléculas do fármaco, aproximadamente 99% do fármaco filtrado será reabsorvido passivamente a favor do gradiente de concentração resultante. Assim, a eliminação dos fármacos lipossolúveis é mínima, enquanto fármacos polares, cuja permeabilidade tubular é baixa, permanecem no lúmen do túbulo, tornando-se progressivamente mais concentrados à medida que a água é reabsorvida. Fármacos polares tratados dessa forma incluem a **digoxina** e antibióticos aminoglicosídios, constituindo um grupo relativamente pequeno, mas importante, de fármacos (Tabela 10.8), que não são inativados pelo metabolismo, e a velocidade de eliminação renal é o principal fator determinante da duração de sua ação. Esses fármacos devem ser empregados com especial cautela em indivíduos cuja função renal esteja diminuída, incluindo idosos e pacientes com doença renal ou qualquer doença aguda grave.

O nível de ionização de muitos fármacos – ácidos ou bases fracas – é pH-dependente e isso afeta profundamente sua eliminação renal. O efeito de aprisionamento iônico (ver Capítulo 9) significa que uma base é excretada mais rapidamente em urina ácida, que favorece a forma carregada e inibe, assim, a reabsorção. Por outro lado, ácidos são eliminados mais rapidamente se a urina estiver alcalina (Figura 10.6).

INTERA3XES MEDICAMENTOSAS POR ALTERA3ГO DA EXCRE3ГO DOS FБRMACOS

Os principais mecanismos pelos quais um fármaco pode afetar a taxa de excreção renal de outro fármaco são:

- Alteração da ligação às proteínas e, consequentemente, da filtração
- Inibição da secreção tubular
- Alteração do fluxo e/ou pH urinário.

Inibiзгo da secreзгo tubular

A **probenecida** (ver Capítulo 27) foi desenvolvida para inibir a secreção da **penicilina** e assim prolongar a sua ação. Também inibe a excreção de outros fármacos, incluindo a **zidovudina** (ver Capítulo 53). Outros fármacos apresentam um efeito acidental semelhante à probenecida e podem reforçar as ações de substâncias que dependem da secreção tubular para a sua eliminação. A Tabela 10.9 apresenta alguns exemplos. Uma vez que os diuréticos, como a furosemida, atuam a partir do lúmen tubular, os fármacos que inibem a secreção no líquido tubular desses diuréticos reduzem o seu efeito, como é o caso dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

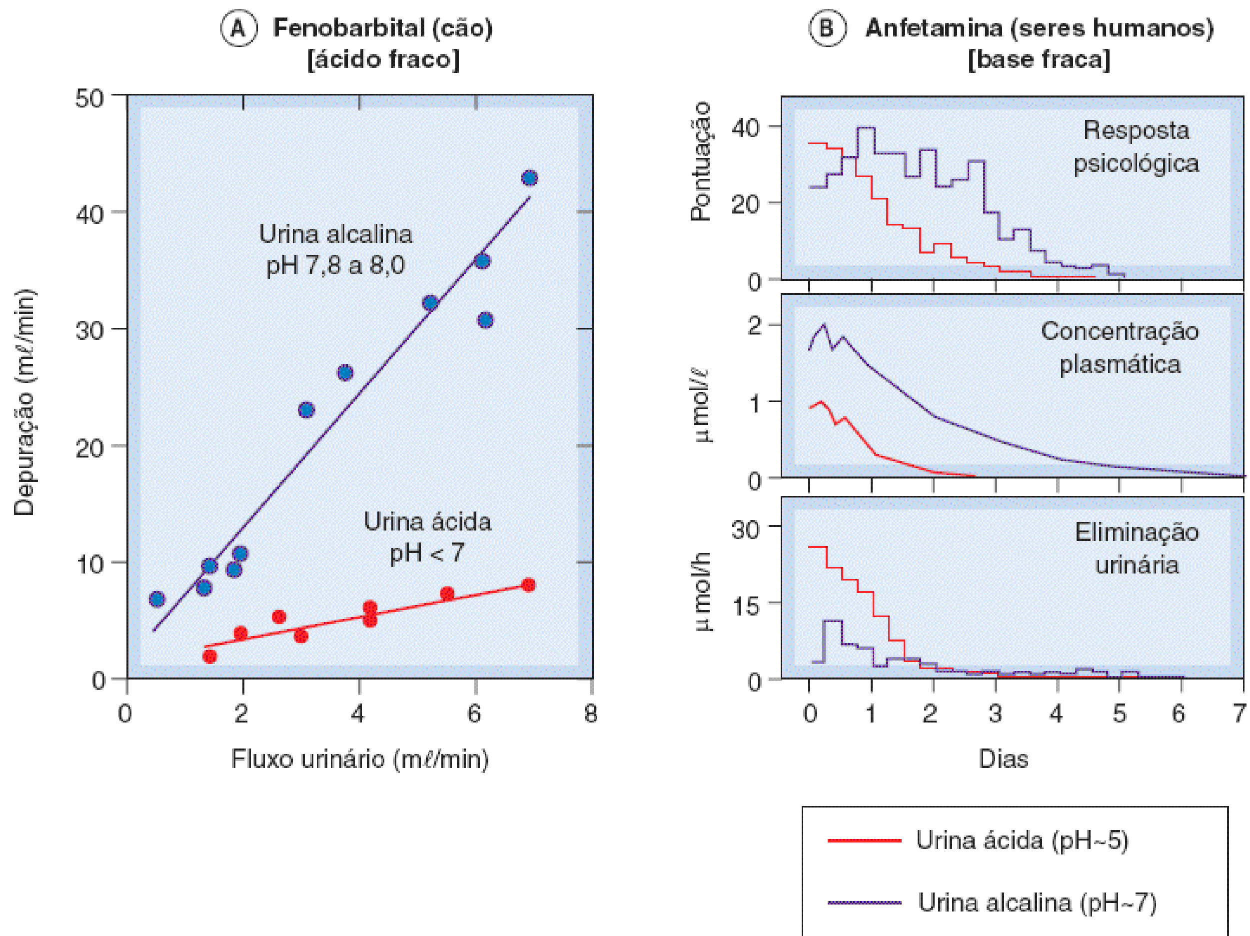


Figura 10.6 **Efeito do pH urinário na eliminação de fármacos. A.** Depuração do fenobarbital no cão em função do fluxo urinário. Como o fenobarbital é ácido, a alcalinização da urina aumenta sua eliminação em aproximadamente 5 vezes. **B.** Eliminação da anfetamina em seres humanos. A acidificação da urina aumenta a velocidade de eliminação renal da anfetamina, reduzindo sua concentração plasmática e seus efeitos no estado mental do paciente. (Dados de Gunne e Anggard, 1974. In: Torrell, T. *et al.* (eds) Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum, New York.)

Altera3ro do fluxo urin6rio e do pH

Os diuréticos tendem a aumentar a excreção urinária de outros fármacos e respectivos metabólitos, mas isso raramente é clinicamente importante de imediato. Por sua vez, os diuréticos de alça e os tiazídicos *diminuem*

indiretamente a excreção de **lítio**, provocam depleção de Na^+, à qual os rins respondem aumentando a reabsorção tubular proximal de Na^+ e de Li^+, sendo manejado de forma similiar ao Na^+, e isso pode provocar toxicidade por lítio em pacientes tratados com carbonato de lítio no caso de perturbações mentais (ver Capítulo 48). O efeito do pH urinário na excreção de ácidos e bases fracos é útil no tratamento da intoxicação por *salicilatos* (ver Capítulo 27), mas não é causa para interações acidentais.

Tabela 10.9 Exemplos de fármacos que inibem a secreção renal tubular.

Fármaco(s) que provoca(m) inibição	Fármaco(s) afetado(s)
Probenecida Sulfimpirazona Fenilbutazona Sulfonamidas Ácido acetilsalicílico Tiazidas Indometacina	Penicilina Azidotimidina Indometacina
Verapamil Amiodarona Quinidina	Digoxina
Indometacina	Furosemida
Ácido acetilsalicílico Fármacos anti-inflamatórios não esteroides	Metotrexato

Eliminação de fármacos pelo rim 

- A maioria dos fármacos atravessa livremente o filtro glomerular, a não ser que apresentem uma extensa ligação com proteínas plasmáticas
- Muitos fármacos, especialmente ácidos e bases fracas, são secretados ativamente para o interior do túbulo renal, sendo eliminados mais rapidamente
- Os fármacos lipossolúveis são reabsorvidos de forma passiva juntamente com a água por difusão através da barreira tubular, não sendo excretados de forma eficiente na urina
- Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente em urina alcalina e vice-versa
- Diversos fármacos importantes são removidos predominantemente por eliminação renal, podendo causar toxicidade em idosos e pacientes com doença renal
- Existem aspectos de interações fármaco-fármaco clinicamente importantes, provocadas por um fármaco reduzir a eliminação renal de outro (os exemplos incluem diuréticos/lítio e indometacina/metotrexato), mas são menos frequentes que as interações provocadas por alteração do metabolismo dos fármacos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura adicional geral

Coon, M.J., 2005. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 1–25. (*Resume as etapas individuais nos ciclos das reações do P450 e redutase*)

Nassar, A.F., 2009. Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ. (*Livro escrito por vários autores, cujo público-alvo são os cientistas de bancada; não é útil para cientistas da indústria farmacêutica*)

Testa, B., Krämer, S.D., 2009. The Biochemistry of Drug Metabolism. Wiley-VCH, Weinheim. (*Trabalho de referência em dois volumes*)

Metabolismo dos fármacos

Campo, V.L., Bernardes, L.S.C., Carvalho, I., 2009. Stereoselectivity in drug metabolism: molecular mechanisms and analytical methods. Curr. Drug Metab. 10, 188–205.

Guengerich, F.P., Waterman, M.R., Egli, M., 2016. Recent structural insights into cytochrome P450 function. Trends Pharmacol. Sci. 37, 625–640. (*Revisão*)

Ingelman-Sundberg, M., 2004. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol. Sci. 25, 193–200. (*Estima que o tratamento personalizado tendo por base os genes P450 seria relevante para 10 a 20% de todos os tratamentos con fármacos com pequenas moléculas*)

Nair, P.C., McKinnon, R.A., Miners, J.O., 2016. Cytochrome P450 structure-function: insights from molecular dynamics simulations. Drug Metab. Rev. 48, 434–452. (*Relações estrutura-função no P450*)

Preissner, S.C., Hoffmann, M.F., Preissner, R., Dunkel, M., Gewiess, A., Preissner, S., 2013. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. PLoS ONE 8 (12), e82562. (*Utiliza uma abordagem de pesquisa de texto para identificar os polimorfismos mais relevantes nas CYP humanas. As CYP polimorfas mais importantes foram a 1A2, 2D6, 2C9 e 2C19. Trinta e quatro variantes alélicas comuns em caucasianos levaram à alteração da atividade enzimática*)

Indução e inibição da enzina P450

Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C., et al., 2002. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br. J. Clin. Pharmacol. 54, 349–356. (*Revisões sobre a indução das isoenzimas de CYP450 e da glicoproteína P por constituintes presentes nesse fitoterápico*)

Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., et al., 2008. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. Arch. Toxicol. 82, 667–715. (*Revisão*)

Eliminação de fármacos

Kusuhara, H., Sugiyama, Y., 2009. In vitro–in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. Drug Metab. Pharmacokinet. 24, 37–52. (*Revisão*)

[1] Bem intencionado – apesar de ter sido questionada a utilidade dessas caras “novidades” (que são de fato apenas o isômero ativo puro de misturas racêmicas seguras e conhecidas), e a interconversão enzimática de estereoisômeros poder subverter tal sofisticação química.

[2] Como a filtração envolve o movimento isosmótico de água e solutos, ela não afeta a concentração do fármaco livre no plasma. Assim, o equilíbrio entre fármaco livre e ligado não é alterado, não havendo tendência para que o fármaco ligado se dissocie à medida que o sangue flui pelo capilar glomerular. Por consequência, a redução na velocidade de depuração de um fármaco pela filtração é diretamente proporcional à fração ligada. Isso não ocorre na secreção tubular ativa, porque o transportador transfere moléculas de fármaco desacompanhadas de água. Conforme as moléculas de fármaco livre são retiradas do plasma, a sua concentração plasmática livre cai, causando a dissociação da porção ligada à albumina. A secreção é apenas retardada ligeiramente, embora o fármaco esteja majoritariamente ligado, uma vez que efetivamente 100% do fármaco, tanto ligado como livre, estejam disponíveis para o transportador.

11 Farmacocinética

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, explica-se a importância da análise farmacocinética, apresentando-se uma abordagem simples do assunto. Explicamos como a depuração de um fármaco determina a sua concentração plasmática no estado de equilíbrio quando administrado a uma velocidade constante, e como as características de absorção e distribuição (consideradas no Capítulo 9), em conjunto com as de metabolismo e excreção (discutidas no Capítulo 10), determinam a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo durante e após sua administração. Discutem-se os efeitos de diferentes esquemas posológicos sobre a evolução temporal da concentração plasmática do fármaco. A farmacocinética populacional é mencionada resumidamente, e a seção final considera as limitações do estudo farmacocinético.

INTRODU3ГO | DEFINI3ГO E APLICA3XES DA FARMACOCINЙTICA

A farmacocinética é o ramo da farmacologia dedicado à determinação do destino das substâncias químicas administradas a um organismo vivo (“o que

o corpo faz ao fármaco”). Na prática, ela envolve a medição e a interpretação formal das alterações, em função do tempo, da concentração do fármaco e dos seus metabólitos no plasma, na urina e, por vezes, em outras localizações acessíveis do corpo em relação à dose administrada. A farmacocinética fornece matriz para se compreender o que ocorre a um fármaco quando este é administrado a um animal ou a um humano, para onde vai no corpo e a que velocidade, permitindo perceber os efeitos produzidos. Por outro lado, a farmacodinâmica (“o que o fármaco faz ao corpo”) descreve os eventos secundários da interação do fármaco com o seu receptor ou outro local de ação primário. Essa distinção é útil, embora as palavras causem descontentamento aos puristas etimológicos.

A palavra “farmacodinâmica” teve sua primeira citação em um dicionário em 1890 (“relacionada com os poderes ou efeitos dos fármacos”), enquanto os estudos farmacocinéticos somente se tornaram possíveis na segunda metade do século XX, com o desenvolvimento de técnicas analíticas físico-químicas sensíveis, específicas e acuradas, especialmente a cromatografia de alta eficiência e a espectrometria de massa, para a medida das concentrações do fármaco nos líquidos biológicos. A evolução temporal da concentração de um fármaco após a sua administração depende dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), que foram considerados de maneira qualitativa nos Capítulos 9 e 10.

Na prática, a farmacocinética geralmente tem como foco as concentrações do fármaco no *plasma sanguíneo*, que é facilmente obtido por venopunção, pois assume-se que as concentrações plasmáticas apresentem relação clara com as concentrações do fármaco no líquido extracelular que envolve as células que expressam receptores e outros alvos com os quais as moléculas do fármaco interagem. Isso baseia o que é denominado a *estratégia de concentração-alvo*. A variação individual em resposta a uma determinada dose de um fármaco é frequentemente maior que a variabilidade da *concentração plasmática* àquela dose. Assim, as concentrações plasmáticas (C_p) são úteis nos estágios iniciais do desenvolvimento de um fármaco (ver adiante). No caso de alguns fármacos, as concentrações plasmáticas também são utilizadas na prática clínica de rotina para individualizar a dose, para obter o efeito terapêutico desejado, ao mesmo tempo que os efeitos adversos são minimizados em cada paciente, uma abordagem denominada *monitoramento terapêutico do fármaco*,

frequentemente abreviada como MTF. A Tabela 11.1 mostra exemplos de alguns fármacos para os quais foi estabelecida uma faixa terapêutica de concentração plasmática, permitindo o MTF. As concentrações do fármaco em outros líquidos corporais (p. ex., urina,[1] saliva, líquido cefalorraquidiano, leite) podem trazer informações adicionais e úteis.

A interpretação formal dos dados farmacocinéticos consiste em colocar em gráfico os dados de concentração *versus* tempo em um modelo (abstrato ou com base em termos fisiológicos, o que se torna mais útil) e determinar os parâmetros que descrevem o comportamento observado. Esses parâmetros podem, então, ser usados para ajustar o esquema posológico para alcançar uma concentração plasmática-alvo. O intervalo de concentração farmacologicamente ativo é estimado a partir de experimentos em células, tecidos ou animais de laboratório, sendo posteriormente modificado à medida que surgem dados dos primeiros ensaios farmacológicos em humanos, que muitas vezes testam doses únicas do novo fármaco administrado a grupos sucessivos de voluntários em doses progressivamente maiores – estudos de dose única ascendente (DUA) (ver Capítulo 8). Algumas características farmacocinéticas descritivas podem ser estimadas diretamente ao se inspecionar a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma após a sua administração – exemplos importantes,[2] apresentados adiante com mais detalhes, compreendem a *concentração plasmática máxima* após a administração de uma determinada dose de um fármaco de maneira definida ($C_{máx}$) e o *tempo* ($T_{máx}$) decorrido entre a administração do fármaco e a obtenção de $C_{máx}$. Outros parâmetros farmacocinéticos são estimados matematicamente a partir de dados experimentais; exemplos incluem o *volume de distribuição* (V_d) e a *taxa de depuração* ou *clearance* (*CL*), conceitos que foram introduzidos nos Capítulos 9 e 10, respectivamente, e que serão tratados novamente a seguir. Essa abordagem aplica-se tanto aos fármacos clássicos de baixo peso molecular quanto aos biofármacos macromoleculares (ver Capítulo 5), embora os aspectos qualitativos da absorção, distribuição e eliminação sejam, como seria de esperado, muito diferentes e os parâmetros farmacocinéticos difiram acentuadamente – por exemplo, os anticorpos evoluíram para persistir por longos períodos após a exposição aos antígenos

e os anticorpos terapêuticos apresentam, com frequência, taxas de depuração baixas e, consequentemente, tempos de meia-vida prolongados.

Tabela 11.1 **Exemplos de fármacos para os quais é empregado clinicamente o monitoramento terapêutico do fármaco (MTF).**

Categoria	Exemplo(s)	Capítulo(s)
Imunossupressores	Ciclosporina, tacrolimo	27
Cardiovascular	Digoxina	22
Respiratório	Teofilina	17, 29
SNC	Lítio, fenitoína	48, 46
Antibacteriana	Aminoglicosídios	52
Fármacos anticancerígenos	Metotrexato	57

APLICA3XES DA FARMACOCINЙTICA

O conhecimento do comportamento farmacocinético dos fármacos nos animais e nos seres humanos é crucial para o desenvolvimento de fármacos, não só para compreender os dados pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos,[3] como também para decidir a dose e o regime de administração nos estudos clínicos (ver Capítulo 60). As agências reguladoras desenvolveram conceitos como *biodisponibilidade* e *bioequivalência* (ver Capítulo 9) para suportar o licenciamento de versões genéricas de fármacos, quando as versões originais perdem a proteção da patente. Na prática clínica, é importante também perceber os princípios gerais da farmacocinética, de modo a compreender o fundamento da recomendação dos esquemas de doses, interpretar as concentrações dos fármacos para a MTF, ajustar os esquemas de doses racionalmente e identificar e avaliar a possibilidade de interações farmacológicas (ver Capítulos 9 e 10). Em particular, os especialistas em cuidados intensivos e os anestesistas, que lidam com pacientes gravemente doentes, necessitam

frequentemente individualizar o regime de administração caso pretendam alcançar, com urgência, uma concentração plasmática terapêutica e se o comportamento farmacocinético do fármaco for passível de ser alterado por doenças como insuficiência renal ou doença hepática.

OBJETIVO DESTE CAPHTULO

Descrevemos:

- Como a depuração (*clearance)* total de um fármaco determina a concentração plasmática no estado estacionário durante administração contínua
- Como a concentração do fármaco *versus* tempo pode ser descrita mediante um modelo simples, no qual o corpo é representado como um único compartimento bem distribuído de volume V_d (volume de distribuição). Isso descreve a situação antes do estado estacionário (ou depois da descontinuação do fármaco) quanto à meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)
- Situações em que este modelo é inadequado e introduz um modelo de dois compartimentos
- Situações em que a depuração varia com a concentração do fármaco ("cinética não linear")
- Situações (como a farmacocinética em pediatria) em que apenas estão disponíveis poucas amostras e a cinética populacional pode ser utilizada.

Finalmente, levaremos em consideração algumas das limitações inerentes à abordagem farmacocinética. Outras perspectivas mais detalhadas são apresentadas por Atkinson *et al*. (2012), Birkett (2010) e Rowland e Tozer (2010).

ELIMINAЗГO DOS FБRMACOS EXPRESSA POR MEIO DA DEPURAЗГO

A taxa de eliminação total de um fármaco por todas as vias (CL_{tot}) é o parâmetro farmacocinético fundamental que descreve a eliminação dos fármacos. É definido como o volume de plasma que contém o fármaco removido do corpo por unidade de tempo. Por isso, é expresso como volume por unidade de tempo (p. ex., ml/min ou l/h). A depuração renal (CL_{ren}), um componente importante da CL_{tot}, foi apresentada no Capítulo 10.

A eliminação total de um fármaco (CL_{tot}) é a soma das taxas de eliminação de cada mecanismo envolvido na eliminação de um fármaco, normalmente depuração renal (CL_{ren}) e depuração metabólica (CL_{met}), mais outras vias adicionais de eliminação (fezes, respiração etc.). Relaciona a taxa de depuração de um fármaco (em unidades de massa/unidade tempo) com a concentração plasmática, C_p:

$$\text{Taxa de eliminação dos fármacos} = C_p \times CL_{tot} \quad (11.1)$$

A depuração de um fármaco pode ser determinada para um único indivíduo pela medida da concentração plasmática do fármaco (p. ex., em mg/l) em intervalos preestabelecidos durante uma infusão intravenosa constante (p. ex., fornecendo X mg do fármaco por hora), até que um estado de equilíbrio seja alcançado (Figura 11.1A). No estado de equilíbrio, a taxa de entrada no organismo é igual à taxa de eliminação, assim:

$$X = C_{eq} \times CL_{tot} \quad (11.2)$$

Reorganizando essa equação:

$$CL_{tot} = \frac{X}{C_{eq}} \quad (11.3)$$

em que C_{eq} é a concentração plasmática no estado de equilíbrio e CL_{tot} está em unidades de volume/tempo (l/h no exemplo dado).

Para muitos fármacos, a depuração em um dado indivíduo é independente da dose (pelo menos para as doses usadas terapeuticamente – mas consulte a seção sobre cinética de saturação adiante para ver as exceções). Logo, o conhecimento da depuração possibilita calcular

velocidade de administração necessária para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio (“alvo”) desejada, a partir da Equação 11.2.

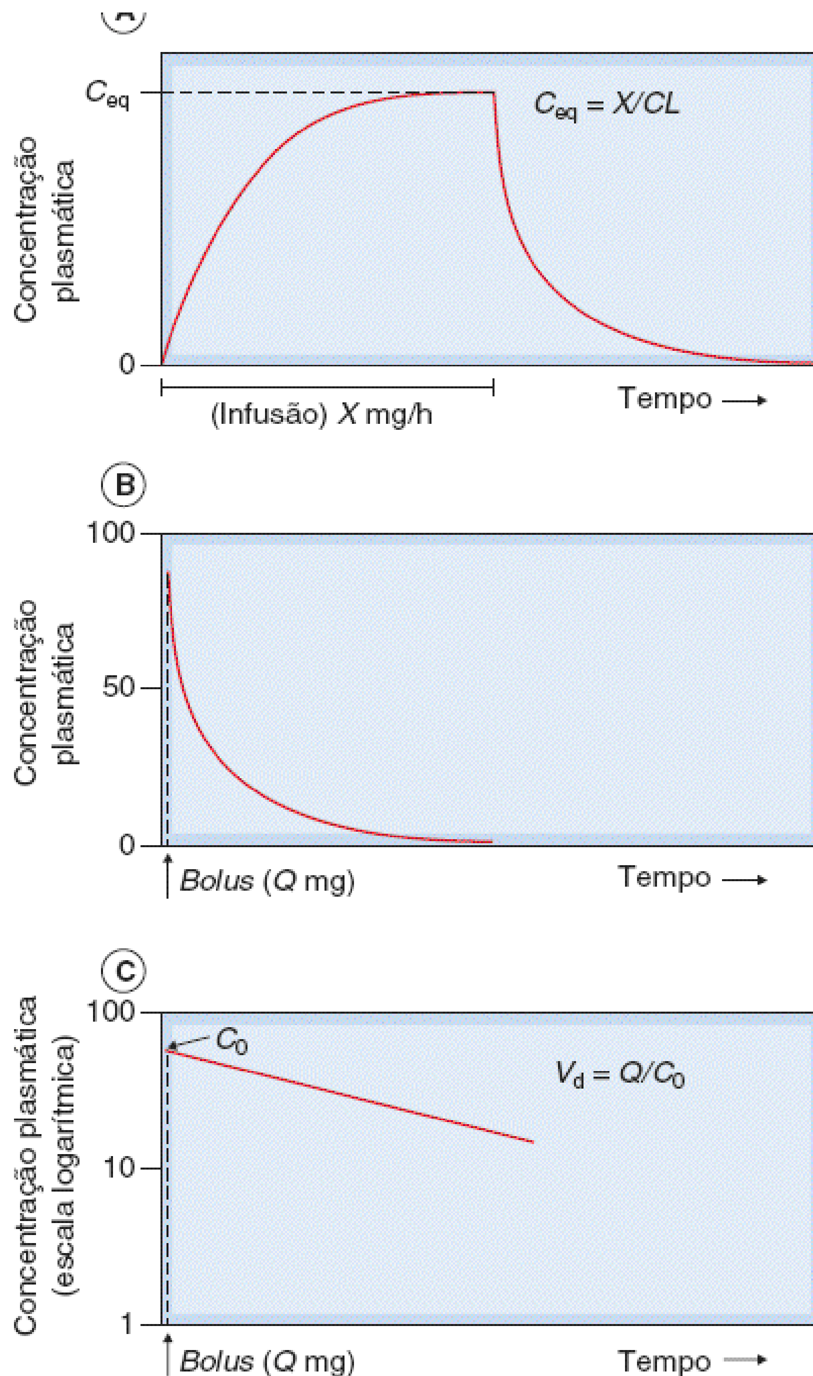


Figura 11.1 **Curvas de concentração plasmática de fármaco *versus* tempo. A.** Durante uma infusão intravenosa constante a uma

velocidade de X mg/h, indicada pela barra horizontal, a concentração plasmática (*C*) vai de zero ao valor de estado de equilíbrio (C_{eq}); quando a infusão é interrompida, *C* declina em direção a zero. **B.** Após uma administração intravenosa em *bolus* (*Q* mg), a concentração plasmática aumenta abruptamente e então se reduz em direção a zero. **C.** Dados de (**B**) plotados com a concentração plasmática em escala logarítmica. A linha reta indica que a concentração declina exponencialmente. A extrapolação para a ordenada no tempo zero fornece uma estimativa de C_0, a concentração no tempo zero e, consequentemente, de V_d, o volume de distribuição.

CL_{tot} também pode ser estimada pela medida da concentração plasmática em intervalos estabelecidos a partir de uma única dose intravenosa em *bolus* de, digamos, Q mg (Figura 11.1B):

$$CL_{tot} = \frac{Q}{AUC_{0-\infty}} \tag{11.4}$$

em que $AUC_{0\text{-}\infty}$ corresponde à área sob a curva inteira[4] relacionando C_p com o tempo após a dose *em bolus* administrada no tempo $t = 0$. $AUC_{0\text{-}\infty}$ fornece a medida integrada de exposição do tecido ao fármaco em unidades de tempo, multiplicadas pela concentração do fármaco. Em conjunto com $C_{máx}$, informa os efeitos do fármaco, desejados e tóxicos, sendo importante para antecipar os possíveis efeitos nos humanos daqueles observados durante os experimentos farmacológicos e toxicológicos em animais. Por outro lado, permite antecipar como os efeitos em pacientes com doenças que afetam a função renal ou hepática diferem dos observados em indivíduos voluntários saudáveis. Nos ensaios clínicos de primeira fase, essas medições da exposição aos fármacos são determinadas em cada nível de dose, e o protocolo inclui “regras de interrupção” de modo a evitar incrementos de dose que tenham provocado toxicidade durante os experimentos animais. Consulte o Capítulo 9, e Birkett, 2010, para uma explicação mais completa.

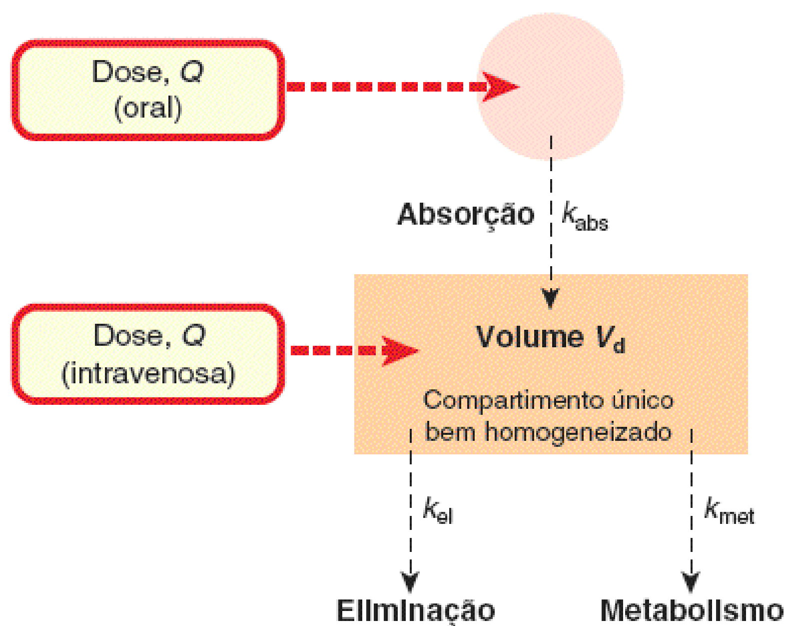


Figura 11.2 **Modelo farmacocinético de compartimento único.** Este modelo é aplicável quando a concentração plasmática cai exponencialmente após a administração do fármaco (como na Figura 11.1).

Observe que essas estimativas de CL_{tot}, diferentemente das estimativas com base na constante de velocidade ou na meia-vida (ver adiante), não dependem de nenhum modelo compartimental específico.

MODELO DE COMPARTIMENTO ЪNICO

Considere um modelo altamente simplificado de um ser humano consistindo em um único compartimento bem homogeneizado, de volume V_d (volume de distribuição), no qual uma quantidade de fármaco Q é introduzida rapidamente por injeção intravenosa, e do qual é removido, sendo metabolizado ou excretado (Figura 11.2). Para a maior parte dos fármacos, V_d é um volume aparente e não o volume de um compartimento anatômico. Ele relaciona a quantidade total do fármaco no organismo com sua concentração no plasma (ver Capítulo 9). A quantidade do fármaco no organismo imediatamente após ser administrado em *bolus* único é igual à dose administrada Q. Logo, a concentração inicial, C_0, será dada por:

$$C_0 = \frac{Q}{V_d} \qquad (11.5)$$

Na prática, C_0 é estimada pela extrapolação de uma porção linear de um gráfico semilogarítmico de C_p *versus* tempo em direção ao seu intercepto no tempo 0 (Figura 11.1C). C_p em um dado tempo t depende da taxa de eliminação do fármaco (*i. e.*, da sua depuração total, CL_{tot}), assim como da dose e de V_d. Muitos fármacos apresentam uma *cinética de primeira ordem*, na qual a taxa de eliminação é diretamente proporcional à concentração do fármaco. (Podemos fazer aqui uma analogia com a água, que neste caso representa o fármaco: ao esvaziar a banheira depois do banho, a água sai pelo ralo, em grande velocidade inicialmente e, no final, leva muito tempo para sair. Em comparação, no caso da cinética de ordem zero, a água sairia da banheira a uma taxa constante. Em uma cinética de primeira ordem, a concentração do fármaco diminui exponencialmente (Figura 11.3) e é expressa pela equação:

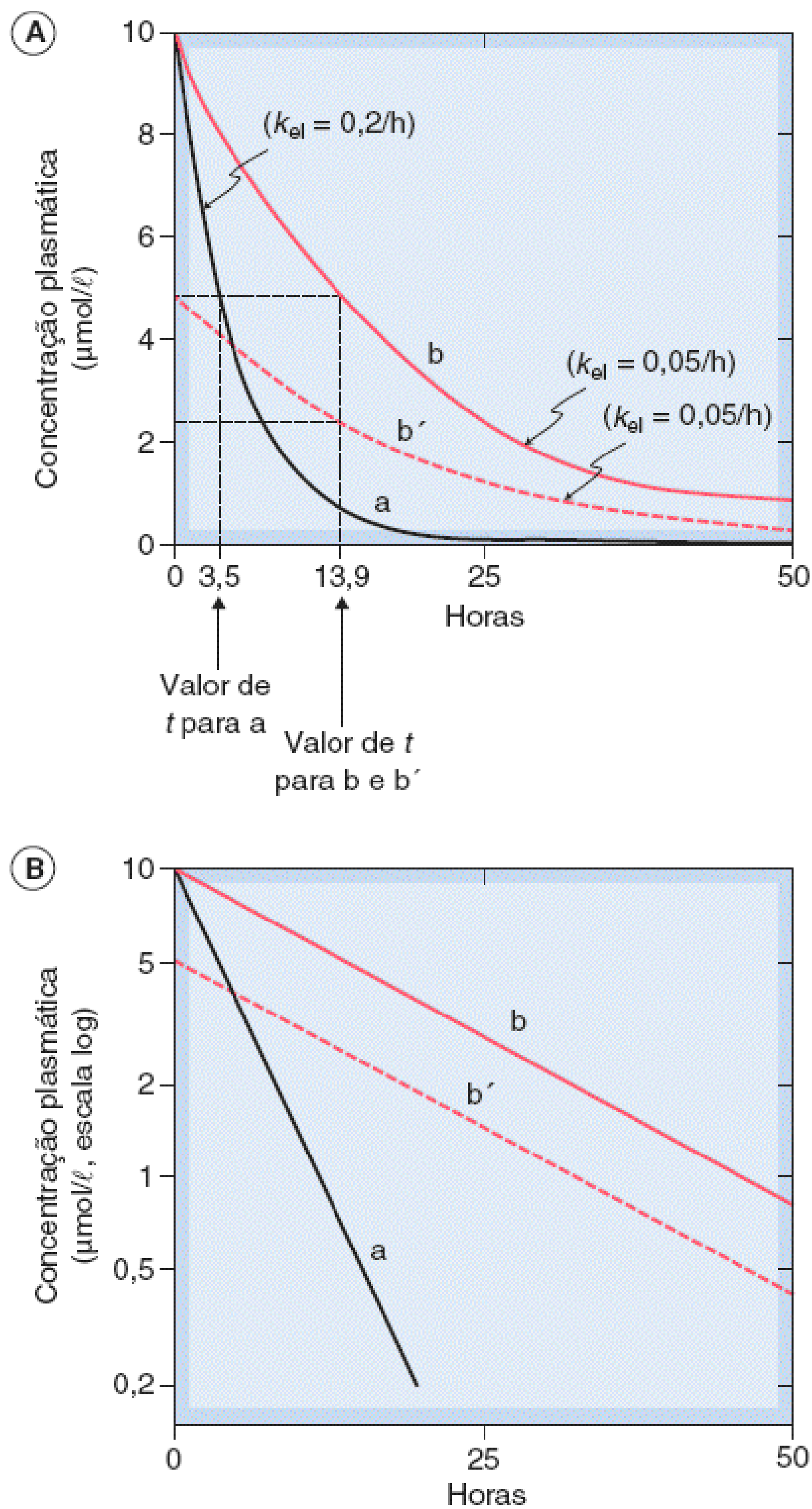


Figura 11.3 **Comportamento previsto de um modelo de compartimento único após a administração intravenosa de um fármaco no tempo 0.** Os fármacos *a* e *b* diferem apenas quanto à

constante de velocidade de eliminação, k_{el}. A curva *b´* mostra a evolução temporal da concentração plasmática para uma dose menor de b. Observe que a meia-vida ($t_{1/2}$) (indicada pelas *linhas tracejadas*) não depende da dose. **A.** Concentração em escala linear. **B.** Concentração em escala logarítmica.

$$C_t = C_0 \exp \frac{-CL_{tot}}{V_d} t \qquad (11.6)$$

(Observe que exp é outra forma de expressar "*e* para a potência de"; assim, é igual à fórmula $C_t = C_0.e^{-kt}$)

Transpondo os logaritmos para a base e (expresso como In):

$$\ln C_t = \ln C_0 - \frac{-CL_{tot}}{V_d} t \qquad (11.7)$$

Colocando em gráfico C_t em escala logarítmica contra t (em uma escala linear), o resultado é uma reta com inclinação $-CL_{tot}/V_d$. A constante (CL_{tot}/V_d) é a *constante de velocidade de eliminação* k_{el}, que tem unidade de 1/tempo. Ela representa a *fração* do fármaco no organismo eliminado por unidade de tempo. Por exemplo, se a constante for de 0,1/h, significa que, em cada hora, elimina-se 1/10 do fármaco remanescente no organismo.

A *meia-vida de eliminação*, $t_{1/2}$, é o tempo que C_p demora a ser reduzido para metade e é igual a $\ln 2/k_{el}$ (= $0,693/k_{el}$). A meia-vida plasmática é, assim, determinada por V_d bem como por CL_{tot}. Isso permite que seja possível antecipar o decurso temporal de C_p depois da administração de um fármaco ou depois do início ou do fim de uma infusão, quando a C_p vai aumentando até o seu estado estacionário ou diminuindo até zero.

Quando um modelo de compartimento único pode ser aplicado, a concentração do fármaco no plasma se aproxima exponencialmente do valor de estado de equilíbrio durante uma infusão constante (ver Figura 11.1A). Quando a infusão é interrompida, a concentração cai de maneira exponencial em direção a zero com a mesma meia-vida: após uma meia-vida, a

concentração cairá para metade da concentração inicial; após duas meias-vidas, ela cairá a 1/4 da concentração inicial; após três meias-vidas, a 1/8, e assim por diante. É intuitivamente óbvio que, quanto mais longa a meia-vida, maior a permanência do fármaco no organismo após interrupção da sua administração. É menos óbvio, mas tão verdadeiro quanto, que durante a administração crônica do fármaco, quanto mais longa a meia-vida, mais tempo será necessário para que seja alcançado o valor de estado de equilíbrio: uma meia-vida para alcançar 50% do valor de estado de equilíbrio, duas para alcançar 75%, três para alcançar 87,5%, e assim por diante. Essa é uma informação extremamente importante para que o clínico decida como iniciar um tratamento. Se o fármaco em questão tiver meia-vida de aproximadamente 24 h, por exemplo, serão necessários de 3 a 5 dias para se aproximar da concentração de estado de equilíbrio durante uma infusão a uma velocidade constante. Caso isso seja muito lento para uma determinada condição clínica, uma *dose de ataque* poderá ser utilizada para alcançar uma concentração terapêutica do fármaco mais rapidamente (ver adiante). A quantidade de tal dose é determinada pelo volume de distribuição (Equação 11.5).

EFEITOS DE ADMINISTRA3XES REPETIDAS

Os fármacos são, em geral, administrados terapeuticamente em doses repetidas, em vez de injeções únicas ou infusão constante. Injeções repetidas (cada uma com dose Q) constituem um padrão mais complicado que a elevação exponencial suave observada durante uma infusão intravenosa, mas o princípio é o mesmo (Figura 11.4). A concentração aumentará até chegar a uma concentração de estado de equilíbrio média com evolução temporal aproximadamente exponencial, mas irá oscilar (com amplitude Q/V_d). Quanto menores e mais frequentes forem as doses, mais essa situação se aproximará da observada com uma infusão contínua, e menores serão as oscilações na concentração. Contudo, o esquema posológico exato não afeta a concentração de estado de equilíbrio média, ou a velocidade na qual ela é alcançada. Na prática, um estado de equilíbrio é alcançado após três a cinco meias-vidas. O estado de equilíbrio pode ser alcançado mais rapidamente iniciando-se com uma dose maior, como citado anteriormente. Essa dose de ataque é eventualmente utilizada no início do tratamento com um fármaco

que apresenta meia-vida longa em face da urgência da condição clínica, como pode ser o caso ao tratar arritmias cardíacas com fármacos como **amiodarona** ou **digoxina** (ver Capítulo 22) ou iniciar uma anticoagulação com **heparina** (ver Capítulo 25).

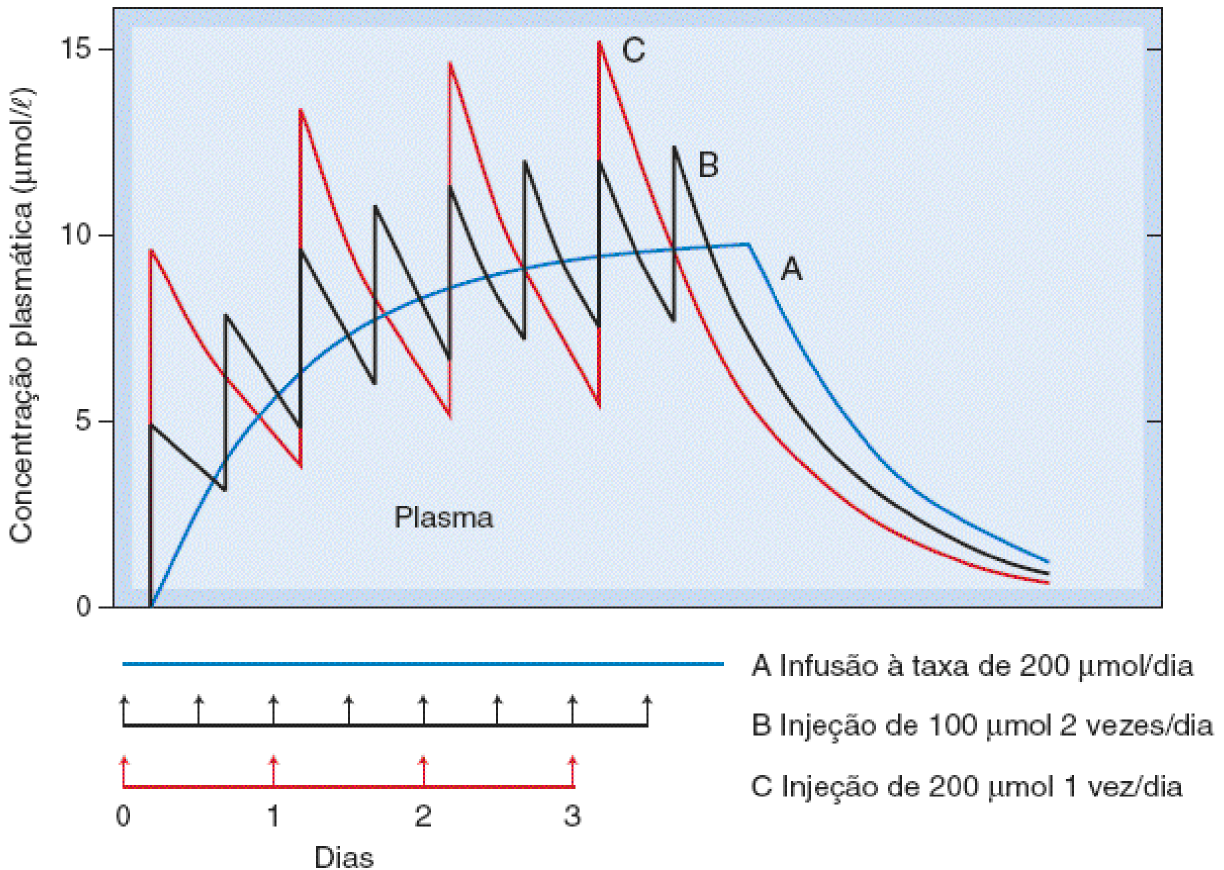


Figura 11.4 Comportamento previsto de um modelo de compartimento único com a administração contínua ou intermitente de um fármaco. A *curva suave A* mostra o efeito da infusão contínua durante 4 dias; a *curva B* representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em oito doses iguais; e a *curva C* representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em quatro doses iguais. O fármaco tem meia-vida de 17 h e volume de distribuição de 20 l. Repare que, em cada caso, uma concentração de equilíbrio constante é alcançada depois de 2 dias (em torno de três meias-vidas) e que a concentração média obtida no equilíbrio é a mesma para os três esquemas de administração.

Farmacocinética 

- A depuração total (CL_{tot}) de um fármaco é um parâmetro fundamental que descreve a sua eliminação: a taxa de eliminação equivale a CL_{tot} multiplicada pela concentração plasmática
- CL_{tot} determina a concentração plasmática em estado de equilíbrio (C_{eq}): C_{eq} = velocidade de administração do fármaco/CL_{tot}
- Para muitos fármacos, a eliminação do plasma ocorre de maneira quase exponencial. Tais fármacos podem ser descritos por um modelo no qual um organismo é tratado como um compartimento único bem homogeneizado de volume V_d. O V_d é um volume aparente que relaciona a quantidade de um fármaco no organismo em qualquer momento com a sua concentração plasmática
- A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é diretamente proporcional ao V_d e inversamente proporcional a CL_{tot}
- Com a administração repetida ou liberação prolongada de um fármaco, a concentração plasmática chega a um valor de estado de equilíbrio após três a cinco meias-vidas
- Em situações de urgência, pode ser necessário administrar uma dose de ataque para alcançar a concentração terapêutica rapidamente
- A dose de ataque (L) necessária para obter uma desejada concentração plasmática inicial (C_{alvo}) é determinada por V_d: $L = C_{alvo} \times V_d$
- Com frequência, é necessário adotar um modelo de dois compartimentos. Nesse caso, as cinéticas são biexponenciais. Os dois compartimentos representam, de maneira grosseira, os processos de transferência entre o plasma e tecidos (fase α) e a eliminação do corpo (fase β)
- Alguns fármacos apresentam uma cinética de “saturação” não exponencial, com importantes consequências clínicas, especialmente um aumento

despropocional na concentração plasmática no estado de equilíbrio quando a dose diária é aumentada.

EFEITOS DA VARIA3ГO NA VELOCIDADE DE ABSOR3ГO

Se o fármaco for absorvido lentamente do intestino ou do local de injeção para o plasma, o efeito é o mesmo (em termos de um modelo compartimental) que o observado durante uma infusão lenta a uma velocidade variável na corrente sanguínea. Para o propósito de uma modelagem cinética, a transferência do fármaco do local de administração para o compartimento central pode ser representada por uma constante de velocidade, k_{abs} (ver Figura 11.2). O modelo assume que a velocidade de absorção é diretamente proporcional, em qualquer momento, à quantidade do fármaco que ainda não foi absorvida, que é, no melhor dos casos, uma estimativa grosseira da realidade. O efeito de uma absorção lenta sobre o aumento e a redução da concentração plasmática é mostrado na Figura 11.5. As curvas mostram o efeito de diferentes tempos de absorção da mesma quantidade de fármaco. Em cada caso, o fármaco é absorvido completamente, mas a concentração de pico aparece mais tardiamente, sendo mais baixa e menos acentuada quando a absorção é lenta. Em um caso limite, uma forma de administração que libere o fármaco a uma velocidade constante à medida que ele percorre o íleo (ver Capítulo 9) aproxima-se de uma infusão em velocidade constante. Após o término da absorção, a concentração plasmática declina com a mesma meia-vida, independentemente da velocidade de absorção.

▼ Para o tipo de modelo farmacocinético discutido aqui, a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (*AUC*) é diretamente proporcional à quantidade total do fármaco introduzida no compartimento plasmático, independentemente da velocidade com a qual ele entrou. Uma absorção incompleta, ou a destruição pelo metabolismo de primeira passagem antes de o fármaco chegar ao compartimento plasmático, reduz a *AUC* após administração oral (ver Capítulo 9). No entanto, alterações na velocidade de absorção não afetam a *AUC*. Mais uma vez, é

importante observar que, após a absorção ser completa, a relação entre a velocidade de administração e a concentração plasmática no estado de equilíbrio (Equação 11.3) não é afetada pela k_{abs}, embora haja redução da amplitude de oscilação da concentração plasmática para cada dose se a velocidade de absorção for reduzida.

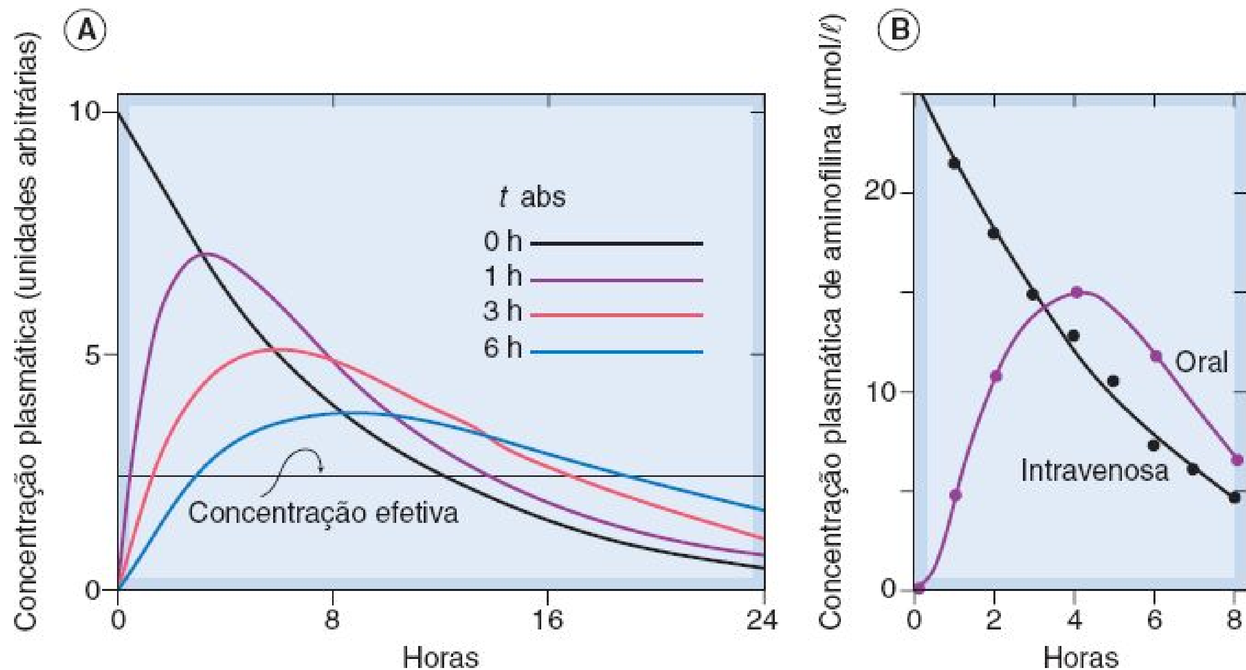


Figura 11.5 **Efeito da absorção lenta de um fármaco sobre sua concentração plasmática. A.** Comportamento previsto pelo modelo de compartimento único com um fármaco absorvido no intestino ou no local da injeção em diferentes velocidades. A meia-vida de eliminação é de 6 h. As meias-vidas de absorção ($t_{1/2}$ abs) estão indicadas no diagrama (zero indica absorção instantânea, correspondendo à administração intravenosa). Repare que o pico da concentração plasmática é reduzido e retardado pela absorção lenta, e a duração da ação está um pouco aumentada. **B.** Concentrações plasmáticas de aminofilina em seres humanos após a administração oral e intravenosa de doses iguais. (Dados de Swintowsky, J.V., 1956. J. Am. Pharm. Assoc. 49, 395.)

MODELOS CINŇTICOS MAIS COMPLEXOS

Até então, consideramos um modelo farmacocinético de compartimento único, no qual assume-se que as velocidades de absorção, metabolismo e excreção sejam diretamente proporcionais à concentração do fármaco no compartimento a partir do qual a transferência esteja ocorrendo. Essa é uma maneira útil de ilustrar alguns princípios básicos, mas é, claramente, uma grande simplificação fisiológica. As características das diversas partes do organismo, como cérebro, tecido adiposo e músculo, são bastante diferentes em termos de irrigação sanguínea, coeficiente de partição dos fármacos e permeabilidade dos capilares para fármacos. Essas diferenças, que são ignoradas no modelo de compartimento único, podem afetar de modo importante a evolução temporal da distribuição e ação do fármaco, e muito trabalho teórico foi despendido na análise matemática de modelos mais complexos (Atkinson *et al*., 2012; Rowland e Tozer, 2010). Eles estão além dos objetivos desta obra e, talvez, além dos limites do que seja realmente útil, pois os dados experimentais sobre as características farmacocinéticas dos fármacos raramente são acurados ou reprodutíveis o suficiente para possibilitar que modelos complexos sejam testados criticamente.

O modelo de dois compartimentos, que introduz um compartimento separado "periférico" para representar os tecidos, em comunicação com o compartimento "central" plasmático, é o que mais se aproxima da situação real sem incluir complicações excessivas.

MODELO DE DOIS COMPARTIMENTOS

O modelo de dois compartimentos é uma aproximação amplamente utilizada, na qual os tecidos são agrupados como um compartimento periférico. As moléculas do fármaco podem entrar e sair do compartimento periférico apenas por meio do compartimento central (Figura 11.6), que geralmente representa o plasma (ou plasma mais algum espaço extravascular, no caso de alguns fármacos cuja distribuição seja especialmente rápida). A adição de um segundo compartimento ao modelo acarreta a introdução de um segundo componente exponencial na evolução temporal predita da concentração plasmática, de modo que ele apresente uma fase rápida e uma lenta. Esse padrão é observado com frequência experimentalmente e é mais claramente observado quando os dados de

concentração são plotados semilogaritmicamente (Figura 11.7). Se, como é quase sempre o caso, a transferência do fármaco entre os compartimentos central e periférico for relativamente rápida em comparação com a velocidade de eliminação, então a fase rápida (em geral, denominada *fase* α) pode representar a redistribuição do fármaco (*i. e.*, a passagem das moléculas do fármaco do plasma para os tecidos e, assim, rapidamente reduzindo a concentração plasmática). A concentração plasmática alcançada após o término da fase rápida, mas antes de ter ocorrido uma eliminação considerável, possibilita uma medida da combinação dos volumes de distribuição dos dois compartimentos; a meia-vida da fase lenta (a *fase* β) fornece uma estimativa de k_{el}. Se um fármaco for rapidamente metabolizado ou eliminado, as fases α e β não são bem distintas, e o cálculo em separado dos valores V_d e k_{el} para cada fase não é simples. Problemas também aparecem com fármacos (p. ex., fármacos muito lipossolúveis) para os quais não seja realista agrupar todos os tecidos periféricos como um só.

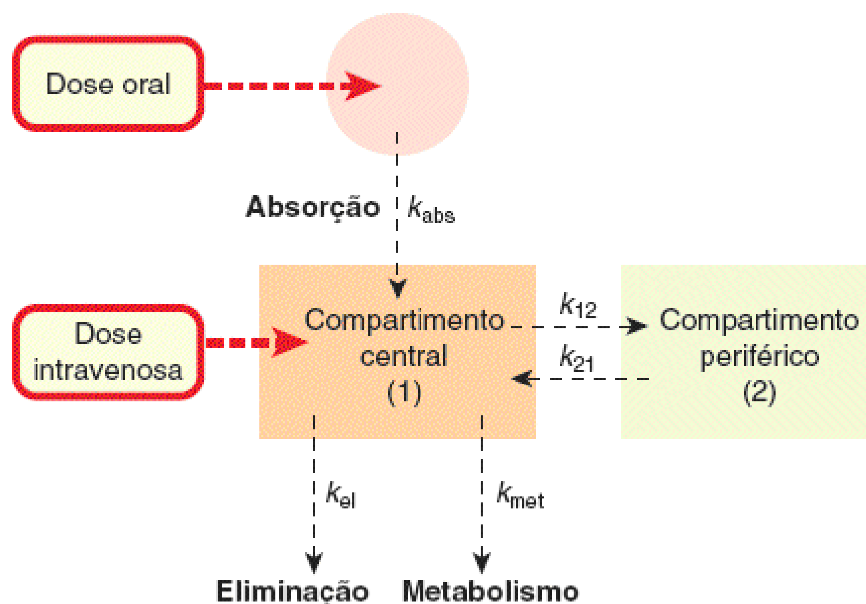


Figura 11.6 **Modelo farmacocinético de dois compartimentos.**

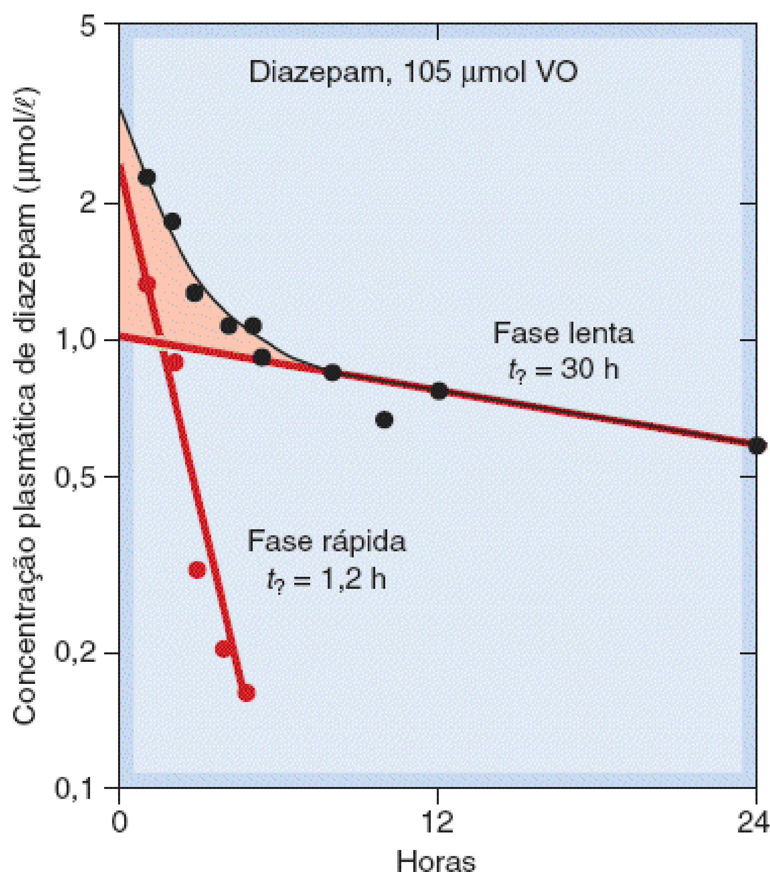


Figura 11.7 **Cinética da eliminação do diazepam em seres humanos após uma dose oral única.** O gráfico é uma representação semilogarítmica da concentração plasmática *versus* tempo. Os dados experimentais (*símbolos pretos*) seguem uma curva que se torna linear após cerca de 8 h (fase lenta). Ao colocar o desvio dos pontos iniciais (*área sombreada em salmão)* dessa linha nas mesmas coordenadas (*símbolos vermelhos*), obtém-se a fase rápida. Esse tipo de decaimento com dois componentes é consistente com o modelo de dois compartimentos (ver Figura 11.6), sendo obtido com muitos fármacos. (Dados de Curry, S.H., 1980. Drug Disposition and Pharmacokinetics. Blackwell, Oxford.)

CINЙTICA DE SATURAЗГO

No caso de alguns fármacos, incluindo **etanol**, **fenitoína** e **salicilato**, o tempo de desaparecimento do fármaco do plasma não segue os padrões exponenciais ou biexponenciais apresentados nas Figuras 11.3 e 11.7, mas é

inicialmente linear (*i. e.*, o fármaco é removido a uma taxa constante, que é independente da concentração plasmática). Isso é frequentemente denominado *cinética de ordem zero* para ser diferenciada da cinética normal de primeira ordem e que temos analisado até agora (tais termos têm origem na teoria cinética química). *Cinética de saturação* é um termo mais apropriado porque expressa o mecanismo subjacente; ou seja, a saturação de um transportador ou enzima e, por isso, à medida que a concentração do substrato do fármaco aumenta a taxa de eliminação, aproxima-se de um valor constante. A Figura 11.8 mostra o exemplo do etanol. Pode-se observar que a taxa de desaparecimento do etanol do plasma é constante a aproximadamente 4 mmol/ℓ por hora, independentemente da dose ou da concentração plasmática de etanol. A explicação para isso é que a taxa de oxidação pela enzima álcool desidrogenase alcança o seu máximo a baixas concentrações de etanol, devido a uma limitada disponibilidade do cofator NAD^+ (ver Capítulo 49, Figura 49.6).

A cinética de saturação acarreta várias consequências importantes (Figura 11.9). Uma é que a duração da ação depende mais fortemente da dose que outros fármacos que não apresentam saturação metabólica. Outra consequência é que a relação entre a dose e a concentração plasmática no estado de equilíbrio resulta em uma linha com inclinação muito íngreme e imprevisível, e ela não obedece à regra de proporcionalidade implícita na Equação 11.3 para fármacos não saturáveis (ver Figura 49.6 – outro exemplo relacionado com etanol). A taxa máxima de metabolismo estabelece um limite à velocidade de administração do fármaco; se essa taxa for excedida, a quantidade de fármaco no organismo irá, a princípio, aumentar indefinidamente e nunca alcançar um estado de equilíbrio (ver Figura 11.9). Na realidade, isso não acontece, pois a concentração plasmática sempre depende, em alguma extensão, da taxa de eliminação (geralmente porque outras vias metabólicas não saturáveis ou a excreção renal contribuem significativamente em concentrações elevadas). Apesar disso, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de fármacos desse tipo variam bastante e de maneira imprevisível com a dose. Da mesma maneira, variações na taxa de metabolismo (p. ex., por indução enzimática) causam alterações desproporcionais na concentração plasmática. Esses problemas são bem conhecidos para fármacos como a fenitoína, um anticonvulsivante que precisa ter as concentrações plasmáticas monitoradas com atenção para

que seja obtido um efeito clínico ótimo (ver Capítulo 46, Figura 46.4). Os fármacos que apresentam cinética de saturação têm o uso clínico menos previsível que outros que apresentam cinética de primeira ordem; logo, podem ser rejeitados durante a fase de desenvolvimento caso exista disponível um candidato similar com uma cinética de primeira ordem (ver Capítulo 60).

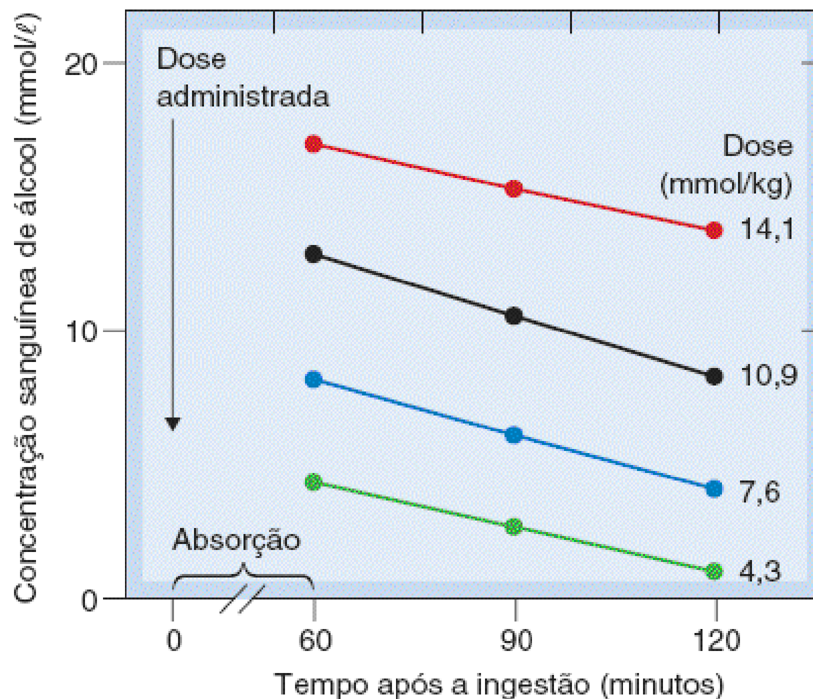


Figura 11.8 **Cinética de saturação da eliminação do álcool em seres humanos.** A queda da concentração sanguínea do álcool é linear e não exponencial, e a velocidade da queda não varia com a dose. (De Drew, G.C. *et al*., 1958. Br. Med. J. 2, 5103.)

As aplicações clínicas da farmacocinética estão resumidas no boxe de usos clínicos.

FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL

▼ Em algumas situações (p. ex., quando é necessário administrar fármacos em crianças com doença crônica), é desejável obter dados farmacocinéticos de uma população de

pacientes, em vez dos obtidos em voluntários adultos sadios. Tais estudos em crianças são inevitavelmente limitados, e as amostras para análise do fármaco são quase sempre obtidas de maneira oportunista durante o tratamento clínico, com limitações referentes à qualidade dos dados e o número de amostras coletados de cada paciente. A farmacocinética populacional aborda como analisar melhor esses dados. O ajuste de dados de todos os indivíduos como se não houvesse diferenças cinéticas entre eles e o ajuste de cada dado separadamente, seguido por uma combinação dos parâmetros estimados para cada indivíduo, apresenta limitações óbvias. Um método mais adequado é a utilização de uma modelagem de efeitos mistos não lineares (NONMEM). Os aspectos técnicos da estatística são consideráveis e estão além dos objetivos deste capítulo; o leitor interessado pode recorrer a Sheiner *et al*. (1997).

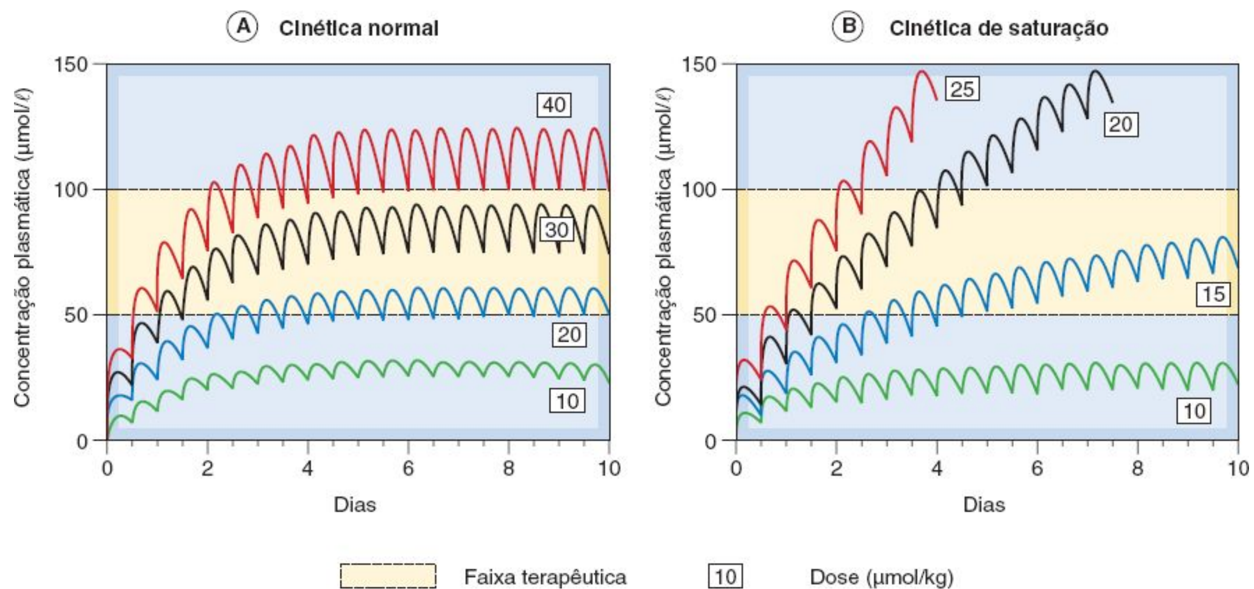


Figura 11.9 Comparação entre cinéticas de não saturação e de saturação para fármacos administrados por via oral a cada 12 h. **A.** As curvas mostram um fármaco imaginário semelhante à fenitoína, um fármaco anticonvulsivo, em sua dose mais baixa, mas

com cinética linear. As curvas para a cinética de saturação são alcançadas em alguns dias e são diretamente proporcionais à dose. **B.** As curvas para a cinética de saturação são calculadas a partir dos parâmetros farmacocinéticos conhecidos da fenitoína (ver Capítulo 45). Repare que o equilíbrio não é obtido com doses maiores de fenitoína, e que um pequeno aumento na dose resulta, depois de algum tempo, em um efeito desproporcionalmente grande na concentração plasmática. Com a cinética linear, a concentração plasmática no equilíbrio é diretamente proporcional à dose. (As curvas foram calculadas com o programa de modelamento farmacocinético Sympack elaborado pelo Dr. J.G. Blackman, University of Otago.)

Usos clínicos da farmacocinética 

- Os estudos farmacocinéticos realizados durante o desenvolvimento de um fármaco fundamentam os esquemas posológicos-padrão aprovados por agências reguladoras
- Os clínicos, eventualmente, precisam individualizar os esquemas posológicos de acordo com variações individuais observadas em determinados pacientes (p. ex., neonatos, pacientes com redução da função renal, ou um paciente que esteja recebendo fármacos que interfiram no metabolismo do fármaco em questão; ver Capítulo 10)
- Os efeitos do fármaco (farmacodinâmica) são frequentemente utilizados para tal individualização da dose, mas há alguns fármacos (incluindo alguns anticonvulsivantes, imunossupressores e antineoplásicos) para os quais a faixa terapêutica de concentrações plasmáticas está definida e para os quais é útil ajustar a dose para alcançar uma concentração dentro dessa faixa
- O conhecimento da cinética possibilita um ajuste racional da dose. Por exemplo:
  - A frequência de dosagem de um fármaco como a **gentamicina**, eliminado através de excreção renal, pode necessitar ser diminuída drasticamente no caso de um paciente com insuficiência renal (ver Capítulo 52)
  - O aumento da dose necessária para alcançar a faixa de concentração plasmática-alvo de um fármaco como a **fenitoína**, que apresenta cinética de saturação (ver Capítulo 46, Figura 46.4), é muito menor que para um fármaco com cinética linear
- O conhecimento da $t_{1/2}$ aproximada de um fármaco pode ser bastante útil, mesmo se a concentração terapêutica não for conhecida para:
  - Interpretar de maneira correta os eventos adversos que ocorrem após um tempo considerável depois do início do tratamento regular (p. ex., benzodiazepínicos; ver Capítulo 45)
  - Decidir sobre a necessidade ou não de uma dose de ataque no início do tratamento com fármacos como **digoxina** e **amiodarona** (ver Capítulo 22)

- O volume de distribuição (V_d) de um fármaco determina a quantidade de dose de ataque necessária. Se V_d for grande (como para muitos antidepressivos tricíclicos), a hemodiálise não será uma maneira efetiva para aumentar a taxa de eliminação no tratamento de superdosagem.

LIMITA3XES DA FARMACOCINŇTICA

Algumas limitações da abordagem farmacocinética são óbvias a partir do exposto anteriomente, como a proliferação de parâmetros a partir de modelos conceitualmente simples. Existem, ainda, limitações na utilização do monitoramento das concentrações plasmáticas dos fármacos, tendo em vista reduzir a variabilidade individual na resposta ao mesmo (ver Capítulo 12). Dois pressupostos importantes apoiam a expectativa de que, ao relacionar a resposta de um fármaco com sua concentração plasmática, seja possível reduzir a variabilidade das respostas ao ter em conta a variação farmacocinética – ou seja, variação na ADME. São eles:

1. A concentração plasmática de um fármaco apresenta uma relação precisa com a concentração de um fármaco próximo ao seu alvo (receptor, enzima etc.)
2. A resposta ao fármaco depende apenas da sua concentração no ambiente ao redor de seu alvo.

Enquanto o primeiro desses pressupostos é muito plausível para aqueles poucos fármacos que atuam por intermédio de um alvo no sangue em circulação (p. ex., um fármaco fibrinolítico atuando sobre o fibrinogênio), e razoavelmente plausível para um fármaco com ação sobre uma enzima, canal iônico ou receptores acoplados à proteína G ou ligados a quinases localizados na membrana celular, é menos provável no caso de um receptor nuclear ou quando um metabólito ativo esteja envolvido. Devido à barreira hematencefálica, as concentrações plasmáticas raramente refletem as concentrações locais do fármaco no cérebro. Assim, com exceção do lítio (ver Capítulo 48) e alguns fármacos anticonvulsivos (ver Capítulo 46), o monitoramento das concentrações plasmáticas não é útil na clínica.

A segunda premissa não se aplica a fármacos que formem uma ligação covalente estável com seus alvos e, assim, produzem um efeito com duração superior à sua presença em solução. Exemplos incluem os efeitos antiplaquetários do **ácido acetilsalicílico** e do **clopidogrel** (ver Capítulo 25) e os efeitos de alguns inibidores da monoamina oxidase (ver Capítulo 48). Em outros casos, fármacos em uso terapêutico têm sua ação somente após um determinado tempo (p. ex., antidepressivos, ver Capítulo 48), ou gradualmente induzem tolerância (p. ex., opioides, ver Capítulo 43) ou adaptações fisiológicas (p. ex., corticosteroides, ver Capítulo 34) que alteram a relação entre a concentração e o efeito do fármaco de maneira tempo-dependente.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Atkinson, A., Huang, S.M., Lertora, J., Markey, S. (Eds.), 2012. Principles of Clinical Pharmacology, third ed. Academic Press, London. (*Inclui uma seção detalhada sobre farmacocinética*)

Birkett, D.J., 2010. Pocket Guide: Pharmacokinetics Made Easy. McGraw–Hill Australia, Sydney. (*Excelente livro resumido, que atende à promessa do título*)

Rowland, M., Tozer, T.N., 2010. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and Applications. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. Online simulations by H. Derendorf and G. Hochhaus. (*Texto excelente; ênfase nas aplicações clínica*)

Farmacocinética populacional

Sheiner, L.B., Rosenberg, B., Marethe, V.V., 1997. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 445–479.

[1] Em dado momento, a farmacologia *clínica* se tornou tão associada à determinação de fármacos na urina, que os boatos eram que os farmacologistas clínicos eram os novos alquimistas – que eles tinham transformado urina em passagens de avião.

[2] Importantes, pois os efeitos adversos relacionados com a dose quase sempre ocorrem próximo a $C_{máx}$.

[3] Por exemplo, as doses usadas em animais de experimentação precisam ser muito maiores que as doses humanas (na base de "unidade de peso corporal"), pois, em geral, o metabolismo de fármacos é muito mais rápido em roedores – **metadona** (ver Capítulo 43) é um dos muitos exemplos. No planejamento dos estudos primeiro em humanos ("*first-in-human*"), quando se utilizam informações provenientes de estudos em animais para estimar a "dose equivalente humana", as doses dos fármacos de baixo peso molecular são normalizadas ("escalonamento alométrico") pela área de superfície corporal estimada em vez do peso corporal. Os pediatras utilizam com frequência a mesma abordagem, estimando as doses adequadas para bebês e crianças a partir das doses utilizadas nos adultos, no que se refere à dose/unidade de área de superfície corporal estimada, em vez da dose/kg de peso corporal.

[4] A área é obtida por integração desde tempo = 0 até tempo = ∞ e é denominada $AUC_{0-\infty}$ (*area under the curve*). A área sob a curva contém unidades de tempo – na abscissa – multiplicadas pela concentração (massa/volume) – na ordenada; assim, como seria esperado, $CL = Q/AUC_{0-\infty}$ tem dimensão volume/tempo.

12 Variação Individual, Farmacogenômica e Medicina Personalizada

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo aborda as fontes de variação entre indivíduos (variação interindividual) em suas respostas a fármacos. São descritos importantes fatores, incluindo etnia, idade, gravidez, doença e interação de fármacos (*i. e.*, a modificação da ação de um fármaco por outro). É introduzido o conceito de individualização da farmacoterapia à luz da informação genômica ("medicina personalizada") – uma área da farmacologia clínica em rápido desenvolvimento. Explicam-se conceitos relevantes de genética elementar e são descritos resumidamente alguns distúrbios farmacogenéticos de gene único que afetam as respostas a fármacos. Abordam-se, posteriormente, os testes farmacogenômicos, incluindo testes para variações nos genes do antígeno leucocitário humano (HLA; do inglês, *human leukocyte antigen*), em genes que influenciam o metabolismo de fármacos e codificantes de alvos farmacológicos.

INTRODU3ГO

A terapia seria bem mais fácil se a mesma dose de fármaco produzisse sempre a mesma resposta. Na realidade, a variabilidade inter e intraindividual é muitas vezes substancial, e este fato pode conduzir a diferenças importantes no equilíbrio entre os benefícios e os malefícios do

tratamento. É necessário que os médicos estejam atentos para as fontes de tal variação para prescreverem fármacos de maneira segura e efetiva. A variação pode ser causada por diferentes concentrações nos locais de ação do fármaco ou por diferentes respostas à mesma concentração de fármaco. O primeiro tipo é chamado de *variação farmacocinética* e pode ocorrer em virtude de diferenças em absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (ADME; ver Capítulos 9 e 10). O segundo tipo é denominado *variação farmacodinâmica*. As respostas a alguns agentes terapêuticos, por exemplo, a maioria das vacinas e contraceptivos orais (ver Capítulo 36), são suficientemente previsíveis para possibilitar uma posologia padronizada, enquanto os tratamentos com **lítio** (ver Capítulo 48), fármacos anti-hipertensivos (ver Capítulo 23), anticoagulantes (ver Capítulo 25) e muitos outros fármacos são individualizados; suas doses são ajustadas de acordo com o monitoramento da concentração do fármaco no plasma ou uma resposta como a alteração da pressão sanguínea, juntamente com qualquer efeito adverso.

A variação interindividual na resposta a alguns fármacos é um problema sério; se não for levada em consideração, pode resultar em falta de eficácia ou efeitos adversos inesperados. Embora os ensaios clínicos de grandes dimensões possam prever o efeito médio dos fármacos, a comunidade médica reconhece que existem subgrupos de indivíduos que apresentam maior potencial de resposta benéfica do que outros. A variação é causada, em parte, por fatores ambientais, mas estudos comparando gêmeos idênticos e não idênticos sugerem que muito da variação da resposta ao fármaco é geneticamente determinado; por exemplo, as meias-vidas de eliminação da antipirina, um detector da oxidação hepática de fármacos, e da **varfarina**, um anticoagulante oral (ver Capítulo 25), diferem muito menos entre gêmeos idênticos do que entre gêmeos fraternos. Contudo, mesmo para fármacos com um componente genético conhecido como a **varfarina** (ver p. 161 e Capítulo 25), a adição de informação farmacogenética a um algoritmo de dosagem incorporando outras fontes clínicas de variação (idade, sexo e outras) não melhora significativamente os resultados. No entanto, quando comparada com uma estratégia de dosagem inicial padronizada (*i. e.*, tentativa e erro), a estratégia de iniciação de dose geneticamente orientada resulta em maior fração de tempo na gama terapêutica durante as primeiras semanas de tratamento (ver Zineh *et al*., 2013 e Stergiopoulos *et al*., 2014,

para uma discussão de ensaios clínicos controlados randomizados de farmacogenética e dosagem de varfarina).

Os genes influenciam a farmacocinética, alterando a expressão de proteínas envolvidas na ADME de fármacos; a variação farmacodinâmica reflete diferenças nos alvos farmacológicos, proteínas G ou outras vias a jusante; a suscetibilidade individual a reações adversas (ver Capítulo 58) distintas qualitativamente incomuns pode resultar de diferenças geneticamente determinadas em enzimas ou mecanismos imunes. Espera-se que, à medida que nosso conhecimento do genoma humano aumente, juntamente com a introdução de métodos mais simples para identificação de diferenças genéticas entre indivíduos, seja possível usar a informação genética específica de um paciente individual para pré-selecionar um fármaco que seja efetivo e não cause toxicidade, em vez de recorrer ao método de tentativa e erro com base em dados fisiológicos, como atualmente – uma esperança referida como *medicina personalizada*. Até agora, essa abordagem (que foi inicialmente superestimada) teve um rendimento relativamente baixo no âmbito de benefícios clínicos. No entanto, a investigação mantém-se a uma velocidade alucinante, e a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou mais de 200 biomarcadores farmacogenômicos a serem incluídos na informação da rotulagem dos fármacos – o dobro desde a última edição deste livro. O Genetic Testing Registry nos EUA aceita a submissão por laboratórios de qualquer parte do mundo de testes genéticos disponibilizados para fins de rastreamento, diagnóstico, monitoramento de fármacos/doenças e resposta ao tratamento. Desde abril de 2017 esse órgão registrou informação de 49.500 testes, cobrindo 16.233 genes que estão associados a 10.733 doenças (Khoury, 2017). Entretanto, o uso de testes farmacogenômicos não é apoiado consistentemente pela evidência de resultados melhorados em ensaios clínicos (Zineh *et al*., 2013; Phillips, 2017) e, de fato, a abordagem da FDA quanto à informação farmacogenética foi criticada (Shah e Shah, 2012). É provável, no entanto, que os testes farmacogenéticos venham a representar uma contribuição importante para a terapia, ainda que a certo custo.

Neste capítulo, descrevemos primeiramente as mais importantes fontes epidemiológicas de variação na resposta a fármacos, antes de uma breve revisão da genética elementar como base para a compreensão de doenças genéticas caracterizadas por respostas anormais a fármacos, e concluiremos

com uma breve descrição de testes farmacogenômicos atualmente disponíveis e de como estes começam sendo aplicados à individualização da farmacoterapia (*farmacogenômica*).

A variação é geralmente quantitativa, à medida que o fármaco produz um efeito maior ou menor, ou atua por um período mais prolongado ou mais curto, exercendo qualitativamente o mesmo efeito. Há que se salientar que o efeito pode ser qualitativamente diferente em indivíduos suscetíveis, muitas vezes devido a diferenças genéticas ou imunológicas. Exemplos incluem a hemólise induzida por **primaquina** em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, cujos eritrócitos estão, dessa maneira, mais suscetíveis ao efeito do estresse oxidativo (ver Capítulo 55) e a anemia hemolítica imunomediada causada por **metildopa** (um fármaco que costuma produzir anticorpos antifármacos), enquanto apenas alguns indivíduos expressando tais anticorpos desenvolvem hemólise (ver Capítulo 15).

Variação individual 

- A variabilidade é um problema sério; se não for considerada, poderá resultar em:
  - Falta de eficácia
  - Efeitos prejudiciais inesperados
- Os tipos de variabilidade podem ser classificados como:
  - Farmacocinéticos
  - Farmacodinâmicos
- As principais causas de variabilidade são:
  - Idade
  - Fatores genéticos
  - Fatores imunológicos (ver Capítulo 58)
  - Doença (especialmente quando esta influencia a eliminação ou o metabolismo de fármacos; p. ex., doença renal ou hepática)
  - Interações entre fármacos.

FATORES EPIDEMIOLYGICOS E VARIA3ГO INTERINDIVIDUAL DA RESPOSTA A FБRMACOS

ETNIA

Étnico significa “pertencente à raça”, e muitos antropólogos são céticos no que diz respeito ao valor deste conceito (p. ex., Cooper *et al*., 2003). Membros de grupos raciais partilham algumas características a partir de uma herança genética e cultural comum, mas existe enorme diversidade dentro de cada grupo.

Apesar da rudeza de tal categorização, ela poderá providenciar alguns indicadores da capacidade de resposta a fármacos (Wood, 2001). Um exemplo é o da evidência discutida no Capítulo 23 de que a expectativa de vida dos afro-americanos com insuficiência cardíaca aumenta por tratamento com uma combinação de **hidralazina** e um nitrato, enquanto a dos americanos poderá não aumentar.

Alguns efeitos adversos podem também ser previstos com base na raça; por exemplo, muitos indivíduos chineses diferem dos europeus no modo como metabolizam etanol (ver Capítulo 49), produzindo maior concentração plasmática de acetaldeído, o qual pode causar rubor e palpitações. Os indivíduos chineses são consideravelmente mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares do **propranolol** (ver Capítulo 15) em compração aos europeus brancos; enquanto os indivíduos afro-caribenhos são menos sensíveis. Apesar de sua sensibilidade aumentada a antagonistas de receptores β-adrenérgicos, os indivíduos chineses metabolizam o propranolol mais rapidamente que os brancos, implicando que a diferença se relaciona com diferenças farmacodinâmicas nos receptores β-adrenérgicos ou além deles.

A eficácia global do **gefitinibe** (ver Capítulo 57) no tratamento de pacientes com tumores pulmonares avançados foi decepcionante; no entanto, em cerca de 10% dos pacientes, os tumores pulmonares diminuíram rapidamente de tamanho em resposta a esse fármaco. Os pacientes japoneses têm probabilidade três vezes superior à dos brancos de responderem dessa maneira. A diferença subjacente é a de que os pacientes que respondem bem apresentam mutações específicas no receptor do fator de crescimento epidérmico (Wadman, 2005). É provável que muitas de tais diferenças étnicas sejam genéticas em sua origem, mas os fatores ambientais (p. ex., os

relacionados com hábitos alimentares) também poderão trazer uma contribuição. É importante não abandonar a procura mais sofisticada de maneiras de individualizar a medicina com base na farmacogenômica somente porque tem apresentado algum sucesso o processo simples e acessível de solicitar aos pacientes que definam seu grupo étnico: isso deveria funcionar como um estímulo. Se uma abordagem tão grosseira e imperfeita teve algum sucesso, conseguiremos certamente fazer melhor com os testes genômicos.

IDADE

A principal razão pela qual a idade afeta a ação farmacológica é a de que a eliminação de fármacos é menos eficiente em bebês recém-nascidos e em pessoas idosas; assim, os fármacos produzem comumente efeitos maiores e mais prolongados nos extremos da vida. Outros fatores relacionados com a idade, como variações na sensibilidade farmacodinâmica, são também importantes com alguns fármacos. A composição corporal se altera com a idade, e a gordura contribui com uma proporção maior nos mais idosos, com consequentes alterações no volume de distribuição de fármacos. Em geral, os idosos consomem mais fármacos que os jovens adultos; então, o potencial de interação dos fármacos também se encontra aumentado. Para descrições mais detalhadas da terapia farmacológica em pediatria e nos idosos, consulte os capítulos sobre doença renal e hepática em Atkinson *et al*. (2012).

Efeito da idade na excre3ro renal de f6rmacos

A taxa de filtração glomerular (TFG) no recém-nascido, normalizada para a área de superfície corporal, representa somente cerca de 20% do valor do adulto. Em consonância, as meias-vidas de eliminação plasmática dos fármacos eliminados em nível renal são mais longas em recém-nascidos que em adultos (Tabela 12.1). Em bebês a termo, a função renal aumenta para valores semelhantes aos do jovem adulto em menos de 1 semana, e continua a aumentar para um máximo de aproximadamente o dobro do valor adulto aos 6 meses de idade. A melhora da função renal ocorre mais lentamente em bebês prematuros. A imaturidade renal em crianças prematuras pode ter efeito substancial na eliminação de fármacos. Por exemplo, em recém-nascidos prematuros, o antibiótico **gentamicina** (ver Capítulo 52) tem meia-

vida plasmática ≥ 18 h, comparada com 1 a 4 h para adultos e aproximadamente 10 h para bebês a termo. Portanto, é necessário reduzir e/ou espaçar as doses para evitar toxicidade em bebês prematuros.

A TFG declina lentamente a partir dos 20 anos de idade (em média), decrescendo em torno de 25% aos 50 anos e 50% aos 75 anos. A Figura 12.1 demonstra que a depuração renal da **digoxina** em indivíduos jovens e idosos se correlaciona intimamente com a depuração da creatinina, uma medida da TFG. Consequentemente, a administração crônica ao longo dos anos da mesma dose diária de digoxina ao indivíduo, à medida que ele ou ela envelhece, leva a um progressivo aumento da concentração plasmática, o que constitui uma causa comum de toxicidade por glicosídios em pessoas idosas (ver Capítulo 22).

Tabela 12.1 **Efeito da idade nos tempos de meia-vida de eliminação plasmática de vários fármacos.**

	Meia-vida média ou intervalo de meia-vida (h)		
Fármaco	**Recém-nascido a termo**[a]	**Adulto**	**Indivíduo idoso**
Fármacos que são majoritariamente excretados sem alteração na urina			
Gentamicina	10	2	4
Lítio	120	24	48
Digoxina	200	40	80
Fármacos que são majoritariamente metabolizados			
Diazepam	25 a 100	15 a 25	50 a 150
Fenitoína	10 a 30	10 a 30	10 a 30
Sulfametoxipiridazina	140	60	100

[a]Em bebês prematuros, ocorrem diferenças ainda maiores em relação aos valores médios dos adultos.

(Dados de Reidenberg, M.M., 1971. Renal Function and Drug Action. Saunders, Philadelphia; e Dollery, C.T., 1991. Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh.)

▼ O declínio na TFG relacionado com a idade, ao contrário da *depuração* da creatinina, não se reflete em um aumento da *concentração* plasmática de creatinina. Em geral, a creatinina plasmática permanece na gama normal dos adultos em pessoas idosas, apesar da TFG substancialmente reduzida. Isso se deve à redução da síntese de creatinina em pessoas idosas, motivada pela diminuição de sua massa muscular. Consequentemente, uma concentração plasmática "normal" de creatinina em uma pessoa idosa não indica que ela tenha uma TFG normal. Falhas no reconhecimento desses fatores e a redução da concentração do fármaco que é eliminado por excreção renal poderão levar à toxicidade por fármacos.

Efeito da idade no metabolismo de f6rmacos

Várias enzimas importantes, incluindo a oxidase microssomal hepática, a glicuroniltransferase, a acetiltransferase e as esterases plasmáticas, têm baixa atividade em recém-nascidos, especialmente se prematuros. Essas enzimas requerem 8 semanas ou mais para alcançarem o nível de atividade adulto. A relativa falta de atividade de conjugação no recém-nascido pode ter sérias consequências, como o *kernicterus* causado pelo deslocamento farmacológico da bilirrubina de seus pontos de ligação na albumina (ver Capítulo 9) e na síndrome de "bebê cinzento", causada pelo antibiótico **cloranfenicol** (ver Capítulo 52). Esta condição, por vezes fatal, primeiramente considerada uma sensibilidade bioquímica específica ao fármaco em bebês jovens, resulta, na verdade, do simples acúmulo de concentrações teciduais muito elevadas de cloranfenicol devido à baixa conjugação hepática. O cloranfenicol não é mais tóxico para os bebês do que para os adultos, desde que a dose seja reduzida em conformidade com isso. A baixa conjugação é também uma razão pela qual a **morfina** (que é excretada principalmente como um glicuronídio, ver Capítulo 43) não é

usada como analgésico nas dores do parto, uma vez que o fármaco transferido pela placenta tem meia-vida longa no recém-nascido e pode causar depressão respiratória prolongada.

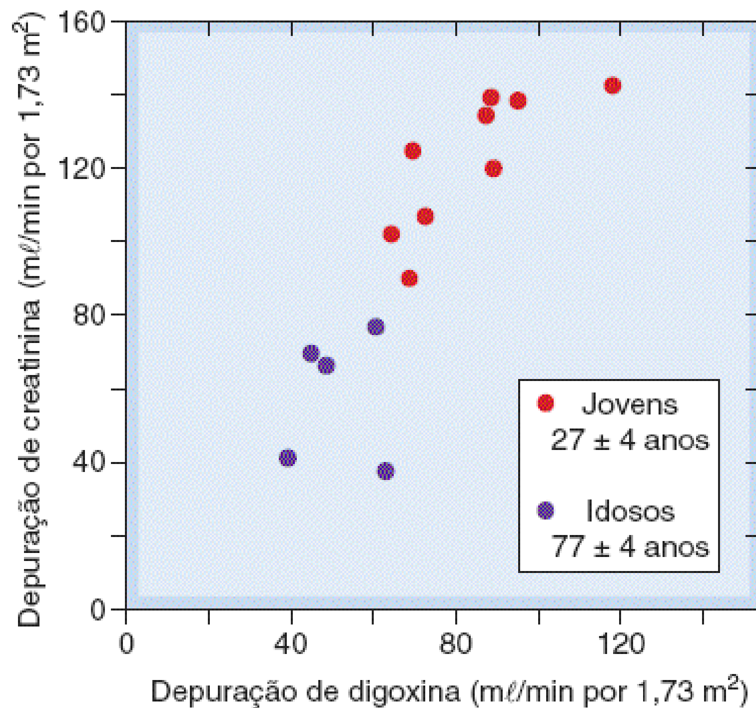


Figura 12.1 **Relação entre a função renal (medida como a depuração [*clearance*] da creatinina) e a depuração de digoxina em indivíduos jovens e idosos.** (De Ewy, G.A. *et al.*, 1969. Circulation 34, 452.)

Figura 12.2 **Aumento do tempo de meia-vida plasmática para o diazepam, com a idade, em 33 indivíduos normais.** Observe tanto o aumento da variabilidade quanto o da meia-vida com o envelhecimento. (De Klotz, U. *et al*., 1975. J. Clin. Invest. 55, 347.)

A atividade das enzimas microssômicas hepáticas declina lentamente (e de forma muito variável) com a idade, e o volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis aumenta, porque a proporção de gordura corporal passa a ser maior com o avançar da idade. O aumento da meia-vida do fármaco ansiolítico **diazepam** com o passar da idade (Figura 12.2) é uma consequência disso. Alguns outros benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos mostram aumentos ainda maiores na meia-vida relacionados com a idade. Como a meia-vida determina o tempo de acúmulo do fármaco ao longo de doses repetidas (ver Capítulo 11), efeitos insidiosos, que se desenvolvem após dias ou semanas, podem ocorrer em idosos e ser erroneamente atribuídos aos problemas de memória relacionados com a idade, e não ao acúmulo do fármaco. Ainda que a meia-vida média de um fármaco possa ser pouco afetada, há, muitas vezes, um aumento marcado na *variabilidade* da meia-vida entre indivíduos com o passar da idade (como na Figura 12.2). Isso é importante porque uma população de idosos terá alguns indivíduos com taxas grandemente reduzidas de metabolismo de fármacos, ao passo que tais extremos não ocorrem com tanta frequência em populações de adultos jovens. Assim, as autoridades que regulamentam os fármacos geralmente exigem estudos em idosos como parte da avaliação de fármacos suscetíveis de serem usados nestes.

Varia3ro na sensibilidade a f6rmacos relacionada com a idade

A mesma concentração plasmática de um fármaco pode causar efeitos diferentes em indivíduos jovens e idosos. Os benzodiazepínicos (ver Capítulo 45) exemplificam isso, produzindo mais confusão e menos sedação em idosos que em indivíduos jovens; de modo similar, fármacos hipotensores (ver Capítulo 23) causam hipotensão postural com maior frequência em idosos do que em pacientes adultos jovens.

GRAVIDEZ

A gravidez causa alterações fisiológicas que podem influenciar a distribuição de fármacos na mãe e no feto. A concentração plasmática materna de albumina é reduzida, influenciando a ligação de fármacos às proteínas. O débito cardíaco é aumentado, levando à elevação do fluxo sanguíneo renal e da TFG e ao aumento da eliminação renal de fármacos. As moléculas lipofílicas atravessam rapidamente a barreira placentária, enquanto a transferência de fármacos hidrofóbicos é lenta, limitando a exposição do feto ao fármaco após uma dose materna única. A barreira placentária exclui alguns fármacos (p. ex., heparinas de baixo peso molecular; ver Capítulo 25) de maneira tão efetiva, que eles podem ser administrados cronicamente à mãe sem causarem efeitos no feto. Contudo, os fármacos transferidos para o feto são eliminados mais lentamente do que da mãe. A atividade da maioria das enzimas metabolizadoras dos fármacos no fígado fetal é muito menor que no adulto. Além disso, o rim fetal não é uma via de eliminação eficiente, porque o fármaco eliminado dá entrada no líquido amniótico, o qual é engolido pelo feto. Para uma descrição mais completa, ver Atkinson *et al*. (2012).

DOEN3A

Os fármacos terapêuticos são prescritos para pacientes, portanto, os efeitos da doença sobre a resposta dos fármacos são muito importantes, especialmente das doenças dos principais órgãos responsáveis pelo metabolismo e excreção de fármacos (e seus metabólitos). Considerações detalhadas estão além do âmbito deste livro, e os leitores interessados devem consultar um texto clínico, como os capítulos sobre doenças renal e hepática em Atkinson *et al*. (2012). A doença pode causar variações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Distúrbios comuns, como o comprometimento da função renal ou hepática, predispõem a toxicidade por causarem efeitos inesperadamente intensos ou prolongados dos fármacos, como resultado do aumento da concentração do fármaco após uma dose "padrão". A velocidade de absorção do fármaco é reduzida em condições que causem estase gástrica (p. ex., enxaqueca, neuropatia diabética) e pode ser incompleta em pacientes com má absorção em virtude de doença ileal ou pancreática ou de edema da mucosa ileal causado por insuficiência cardíaca ou síndrome nefrótica. A

síndrome nefrótica (caracterizada por forte proteinúria, edema e uma concentração reduzida de albumina no plasma) altera a absorção do fármaco devido ao edema da mucosa intestinal; modifica a distribuição do fármaco mediante alterações nas ligações à albumina plasmática; e causa insensibilidade aos diuréticos, como a **furosemida**, que atuam no mecanismo de transporte iônico na superfície luminal do epitélio tubular (ver Capítulo 30), por meio da ligação do fármaco à albumina no líquido tubular. O *hipotireoidismo* está associado ao aumento da sensibilidade a vários fármacos (p. ex., **petidina**), por motivos que são pouco compreendidos. A *hipotermia* (à qual pessoas idosas, em particular, são predispostas) reduz, de forma marcante, a depuração de muitos fármacos.

Outras doenças afetam a sensibilidade a fármacos por alterarem receptores ou mecanismos de transdução de sinal (ver Capítulo 3). Incluem-se os seguintes exemplos:

- Doenças que influenciam receptores:
  - *Miastenia gravis*, uma doença autoimune caracterizada pelo surgimento de anticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina (ver Capítulo 14) e sensibilidade aumentada a agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., **vecurônio**) e a outros fármacos que possam influenciar a transmissão neuromuscular (p. ex., *antibióticos aminoglicosídios*, ver Capítulo 52)
  - *Diabetes insípido nefrogênico associado ao cromossomo X*, caracterizado por receptores anômalos do hormônio antidiurético (HAD, vasopressina) (ver Capítulo 30) e insensibilidade ao HAD
  - *Hipercolesterolemia familiar*, uma doença hereditária dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (ver Capítulo 24); a forma homozigótica é relativamente resistente ao tratamento com estatinas (que atua, em parte, provocando um aumento da expressão hepática destes receptores),

    enquanto a forma heterozigótica, muito mais comum, responde bem às estatinas
- Doenças que influenciam os mecanismos de transdução de sinal:
    - *Pseudo-hipoparatireoidismo*, com origem no comprometimento do acoplamento dos receptores acoplados à proteína G com a adenilil ciclase
    - *Puberdade precoce familiar* e *hipertireoidismo* causados por adenomas funcionais da tireoide, que são provocados por mutações nos receptores acoplados a proteínas G que fazem com que estes permaneçam "ligados" mesmo na ausência dos hormônios que são seus agonistas naturais.

INTERA3XES DE FБRMACOS

Muitos pacientes, especialmente os idosos, são tratados continuamente com um ou mais fármacos para doenças crônicas, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca, osteoartrite, dentre outras. Eventos agudos (p. ex., infecções, infarto agudo do miocárdio) são tratados com fármacos adicionais. O potencial para interações de fármacos é, portanto, substancial, e estas são responsáveis por 5 a 20% das reações adversas aos fármacos. Podem ser graves (estima-se que aproximadamente 30% das reações adversas fatais a fármacos sejam consequência de interações de fármacos). Os fármacos podem interagir também com substâncias químicas em outros constituintes da dieta (p. ex., suco de toranja, que inibe a expressão do CYP3A4 no intestino) e fitoterápicos (como erva-de-são-joão; ver Capítulo 48). A administração de uma substância química (A) pode alterar a ação de outra (B) por meio de um de dois mecanismos gerais:[1]

1. Modificação do efeito farmacológico de B sem alterar sua concentração no líquido intersticial (interação farmacodinâmica).
2. Alteração da concentração de B em seu local de ação (interação farmacocinética), como descrito nos Capítulos 9 e 10.

Interaзro farmacodinвmica

A interação farmacodinâmica pode ocorrer de muitas maneiras diferentes (incluindo as discutidas em *Antagonismo dos fármacos* no Capítulo 2). Há muitos mecanismos e é provável que alguns exemplos de importância prática sejam mais úteis que as tentativas de classificá-los.

- Os antagonistas de receptores β-adrenérgicos diminuem a eficácia dos agonistas de receptores β-adrenérgicos, como o **salbutamol** (ver Capítulo 15)
- Muitos diuréticos diminuem a concentração plasmática de K^+ (ver Capítulo 30) e, assim, predispõem à toxicidade da **digoxina** e à toxicidade com os *fármacos antiarrítmicos da classe III* (ver Capítulo 22)
- A **sildenafila** inibe a isoforma da fosfodiesterase (tipo V) que inativa o GMPc (ver Capítulos 21 e 36); consequentemente, ela potencializa os nitratos orgânicos, que ativam a guanilil ciclase, e pode causar hipotensão grave em pacientes que usam esses fármacos
- Os *inibidores de monoamina oxidase* aumentam a quantidade de norepinefrina armazenada nos terminais nervosos noradrenérgicos e interagem perigosamente com alguns fármacos, como a **efedrina** ou a **tiramina**, que liberam a norepinefrina armazenada. Isso pode ocorrer também com alimentos ricos em tiramina – sobretudo queijos fermentados, como o Camembert (ver Capítulo 48)
- A **varfarina** compete com a vitamina K, impedindo a síntese hepática de vários fatores de coagulação (ver Capítulo 25). Se a produção de vitamina K no intestino for inibida (p. ex., pelos antibióticos), a ação anticoagulante da varfarina é aumentada
- O risco de sangramento, especialmente do estômago, causado pela varfarina é aumentado pelos fármacos que causam hemorragia por mecanismos diferentes (p. ex., **ácido**

acetilsalicílico, que inibe a biossíntese do tromboxano A_2 plaquetário, e que pode danificar o estômago; ver Capítulo 27)

- As *sulfonamidas* impedem a síntese de ácido fólico pelas bactérias e outros microrganismos; a **trimetoprima** inibe sua redução à sua forma ativa de tetra-hidrofolato. Quando administrados em combinação, os fármacos têm ação sinérgica importante no tratamento da infecção por *Pneumocystis* (ver Capítulos 54 e 55)
- *Fármacos anti-inflamatórios não esteroides* (AINE; ver Capítulo 27), como o **ibuprofeno** ou a **indometacina**, inibem a biossíntese de prostaglandinas, incluindo as prostaglandinas vasodilatadoras/natriuréticas renais (prostaglandina E_2, prostaglandina I_2). Se administrados a pacientes recebendo tratamento para hipertensão, eles aumentam a pressão sanguínea. Se administrados a pacientes tratados com diuréticos para insuficiência cardíaca crônica, causam retenção de eletrólitos e água e, como tal, descompensação cardíaca[2]
- Os antagonistas do receptor H_1 de histamina, como a **prometazina**, causam frequentemente sonolência como efeito adverso. É ainda mais problemático se esses fármacos forem ingeridos com álcool, o que pode levar a acidentes no trabalho ou no trânsito.

■ Interaзro farmacocinйtica

Todos os quatro principais processos que determinam a farmacocinética – absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) – podem ser afetados por fármacos. Essas interações são abordadas nos Capítulos 9 e 10.

Interações de fármacos 

- São muitas e variadas: se estiver em dúvida, procure anteriormente
- As interações podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas
- As interações farmacodinâmicas são frequentemente previsíveis a partir das ações dos fármacos interatuantes
- As interações farmacocinéticas podem envolver efeitos na:
  - Absorção (ver Capítulo 9)
  - Distribuição (p. ex., competição pela ligação a proteínas, ver Capítulo 9)
  - Metabolismo hepático (indução ou inibição, ver Capítulo 10)
  - Excreção renal (ver Capítulo 10).

VARIAЗГO GENЙTICA NA RESPOSTA A FБRMACOS

A resposta de um paciente a um fármaco em particular pode ser influenciada por um traço genético raro ou um traço multifatorial complexo que envolva os efeitos de vários fatores genéticos e ambientais. Os traços complexos podem não obedecer à herança mendeliana típica ou familiar, porque envolvem a influência aditiva ou sinérgica de variantes múltiplas dos genes que podem interagir com fatores ambientais, resultando em um amplo espectro de respostas farmacológicas interindividuais. Os potenciais marcadores farmacogenéticos da variabilidade podem incluir diferenças mensuráveis na expressão de genes ou deficiências funcionais relacionadas com fatores genéticos, ou seja, mutações somáticas ou germinativas e alterações cromossômicas.

Mutações são alterações hereditárias na sequência de bases do DNA. Elas podem, ou não,[3] resultar em uma alteração na sequência de aminoácidos da proteína codificada pelo gene. As mutações *germinativas* ou *hereditárias* são aquelas que afetam as células reprodutoras do corpo (óvulos ou espermatozoides) e que podem ser transmitidas para as gerações seguintes, nas quais estão presentes em todas as células. Na prática, os testes para essas mutações germinativas em indivíduos são realizados em amostras

de sangue venoso, que apresentam DNA cromossômico e mitocondrial nos leucócitos. As variações genéticas germinativas que contribuem para as diferenças na resposta farmacológica, bem como para os efeitos adversos em populações específicas, podem ser avaliadas em grandes estudos de coorte ou de casos-controle que utilizam *microarrays* ou estratégias de sequenciamento de todo o genoma/exoma, de forma a analisar milhares de variantes genéticas. A recente disponibilização da tecnologia de genotipagem de elevado rendimento permitiu a realização de grandes estudos de associação genômica, a fim de identificar *loci* potencialmente envolvidos nos efeitos farmacológicos.

As mutações *somáticas* ou *adquiridas* não estão presentes ao nascimento, mas podem ocorrer em qualquer célula do corpo (exceto em óvulos e espermatozoides) em qualquer idade, não sendo transmitidas à descendência. Embora se pense que a maioria das mutações celulares somáticas não apresente consequências clínicas, aquelas que afetam as principais vias de sinalização envolvidas no crescimento celular, na divisão e na diferenciação podem predispor a carcinogênese, bem como ao início tardio de doenças mitocondriais e neurodegenerativas. As mutações somáticas subjacentes à patogênese de alguns tumores (ver Capítulo 6) e a presença ou ausência de tais mutações celulares somáticas orientam a seleção dos fármacos. Os testes genômicos são realizados no DNA de amostras de tumores obtidos cirurgicamente. Esses testes implicam a amplificação da(s) sequência(s) relevante(s) e métodos de biologia molecular, muitas vezes com recurso à tecnologia de *chip*, de modo a identificar os vários polimorfismos.

As variações genéticas ou mutações nem sempre são prejudiciais e podem conferir uma vantagem em algumas circunstâncias ambientais. Um exemplo farmacogeneticamente relevante é o do gene ligado ao X para a *glicose-6-fosfato desidrogenase* (G6PD); a deficiência dessa enzima confere resistência parcial à malária (uma vantagem consideravelmente seletiva em regiões do mundo onde essa doença é comum), à custa da suscetibilidade à hemólise em resposta ao estresse oxidativo na forma de exposição a vários constituintes da dieta, incluindo alguns fármacos (p. ex., o fármaco antimalária **primaquina**; ver Capítulo 55). Essa ambiguidade faz com que o gene anormal seja preservado em gerações futuras, em uma frequência que depende do balanço das pressões seletivas no ambiente. Assim, a

distribuição da deficiência de G6PD é similar à distribuição geográfica da malária. A situação na qual formas funcionalmente distintas de um gene são comuns em uma população é chamada de polimorfismo "balanceado" (balanceado porque a desvantagem [p. ex., em um homozigoto] é balanceada por uma vantagem [p. ex., em um heterozigoto]).

Os *polimorfismos* são variantes relativamente comuns (sequências alternativas em um *locus* na cadeia de DNA) que são encontrados em > 1% dos indivíduos dentro de uma dada população. Eles surgem inicialmente devido a uma mutação e são estáveis se forem não funcionais, ou desaparecem nas gerações subsequentes se forem desvantajosos (como geralmente é o caso). Contudo, se as pressões seletivas prevalentes no ambiente forem favoráveis, levando a uma vantagem seletiva, um polimorfismo pode aumentar em frequência ao longo de gerações sucessivas. Agora que os genes podem ser prontamente sequenciados, tornou-se evidente que os *polimorfismos de nucleotídio único* ([SNP; do inglês, *single nucleotide polymorphisms*] – variações na sequência do DNA que ocorrem quando um único nucleotídio é alterado na sequência do genoma) são muito comuns. Eles podem envolver a substituição de um nucleotídio por outro (substituição de C por T em dois terços dos SNP) ou a deleção ou inserção de um nucleotídio. A inserção ou deleção de um ou mais nucleotídios (exceto quando a alteração no número de nucleotídios é um múltiplo de três) resulta em uma "alteração do quadro de leitura" (*"frame shift"*) na tradução. Por exemplo, após a inserção de um nucleotídio, o primeiro elemento do tripleto seguinte no código torna-se o segundo e todas as bases subsequentes são deslocadas uma posição "para a direita". Alterações na região codificante de um gene podem resultar em perda, alteração ou velocidade anormal da síntese proteica.

Em média, os SNP ocorrem uma vez em cada 300 bases ao longo do genoma humano com 3 bilhões de bases, resultando, assim, na presença de cerca de 10 milhões de SNP. Podem ocorrer nas regiões codificantes (gene) e não codificantes do genoma, podendo apresentar um papel mais importante nas funções fisiológicas se localizados dentro de um gene ou em uma sequência reguladora perto desse gene. Embora muitos SNP não apresentem uma associação clara com problemas de saúde, alguns demonstraram uma relação com a suscetibilidade a produtos químicos prejudiciais, com a magnitude de resposta aos fármacos e com a probabilidade de desenvolver

uma doença. Por exemplo, os SNP que afetam o gene *F5* podem provocar um distúrbio no fator V de Leiden da cascata de coagulação, sendo a forma mais comum de trombofilia hereditária (ver Capítulo 25). Essa alteração do fator V confere risco aumentado de trombose venosa em resposta a fatores ambientais como imobilização prolongada, mas poderá ter sido uma vantagem nos ancestrais, em que o risco hemorrágico era superior ao da trombose.

DOEN3AS FARMACOCINЙTICAS DE UM ЪNICO GENE

O modelo mendeliano clássico contrasta com o complexo paradigma da doença, porque aplica-se a doenças de um único gene ou monogênicas, nas quais uma mutação em um gene é a causa primária, ou única, de disfunção profunda. Estas são, em geral, doenças raras, em que as variantes genéticas subjacentes apresentam elevada penetrância, com padrões de hereditariedade previsíveis de uma forma mendeliana. Tal foi reconhecido no albinismo (os albinos não contêm uma enzima necessária para a síntese do pigmento marrom da melanina) e em outros “erros herdados do metabolismo” no início do século XX por Archibald Garrod, um médico britânico que iniciou o estudo da genética bioquímica. A investigação desse grande grupo de doenças raras individuais contribuiu para o entendimento deste aspecto específico da patologia molecular – a hipercolesterolemia familiar e o mecanismo de ação das estatinas (ver Capítulo 24) é um dos exemplos. Outros exemplos de doenças de gene único são mostrados a seguir.

Deficiкncia em colinesterase plasmбtica

Nos anos 1950, Walter Kalow descobriu que a sensibilidade ao **suxametônio** é decorrente de uma variação genética na velocidade do metabolismo do fármaco como resultado de um traço autossômico recessivo mendeliano. Esse fármaco bloqueador neuromuscular de ação curta é amplamente utilizado em anestesia e, em geral, é rapidamente hidrolisado pela colinesterase plasmática (ver Capítulo 14). Em torno de 1 em cada 3.000 indivíduos é incapaz de inativar rapidamente o suxametônio, e experimenta bloqueio neuromuscular prolongado se tratado com ele; isso ocorre porque um gene recessivo origina um tipo anormal de colinesterase plasmática. A enzima anormal tem um padrão modificado de especificidade para substratos

e inibidores. É detectada por um teste sanguíneo que mede o efeito do inibidor **dibucaína**, que inibe menos a enzima anormal que a enzima normal. Os heterozigotos podem hidrolisar o suxametônio a uma taxa mais ou menos normal, mas sua colinesterase plasmática apresenta sensibilidade reduzida à dibucaína, intermediária à de indivíduos normais e homozigotos. Apenas os homozigotos expressam a doença: eles aparentam ser completamente saudáveis, a menos que sejam expostos ao suxametônio ou **mivacúrio** (que também é inativado pelas colinesterases plasmáticas) mas apresentam paralisia prolongada se expostos a uma dose que causaria bloqueio neuromuscular durante apenas alguns minutos em uma pessoa saudável.[4] Existem outras razões pelas quais as respostas ao suxametônio podem ser anormais em um determinado paciente, das quais a *hipertermia maligna* (ver Capítulo 14), uma reação adversa a fármacos idiossincrática determinada geneticamente e envolvendo o receptor de rianodina (ver Capítulo 4), é um exemplo notável. É importante verificar a história familiar e testar membros da família que possam ser afetados, mas o distúrbio é tão raro que, atualmente, é impraticável rastreá-lo de forma rotineira antes do uso terapêutico do suxametônio.

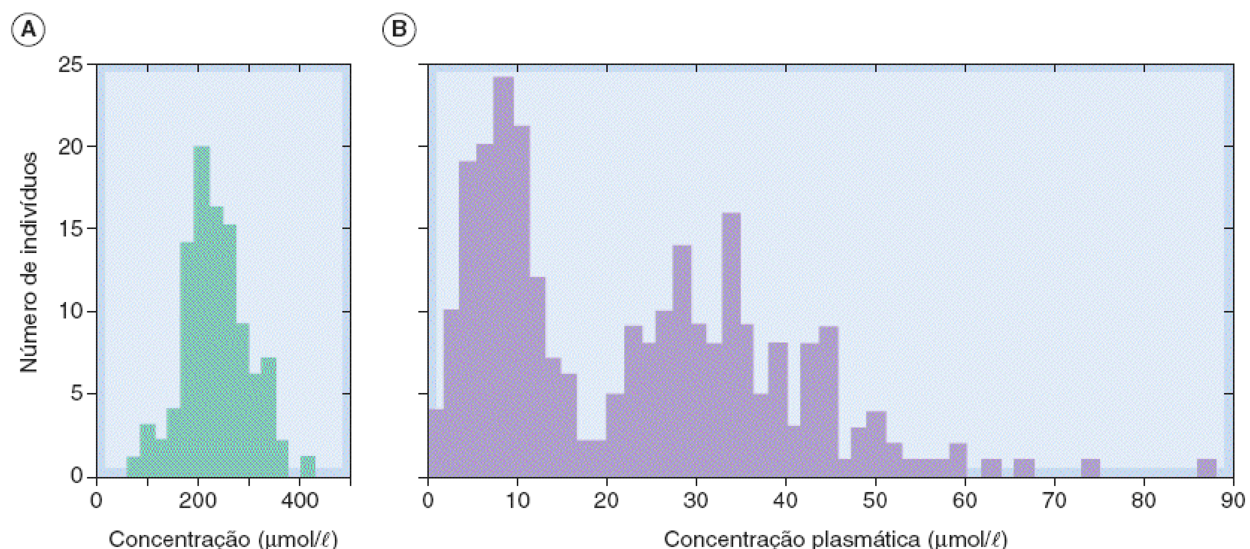


Figura 12.3 Distribuição das concentrações plasmáticas individuais de dois fármacos em humanos. A. Concentração plasmática de salicilato 3 h após dose oral de salicilato de sódio. **B.** Concentração plasmática de isoniazida 6 h após dose oral. Observe

a distribuição normal de valores para o salicilato, comparada com a distribuição bimodal da isoniazida. (Painel [**A**] de Evans, D.A., Clarke, C.A., 1961. Br. Med. Bull. 17, 234-280; painel [**B**] de Price-Evans, D.A., 1963. Am. J. Med. 3, 639.)

Porfiria aguda intermitente

As *porfirias* hepáticas são distúrbios farmacogenéticos prototípicos nos quais os pacientes podem ser sintomáticos mesmo quando não expostos a um fármaco, mas em que muitos fármacos podem provocar um agravamento importante do curso da doença. São distúrbios hereditários envolvendo a via bioquímica de biossíntese do heme da porfirina. A *porfiria aguda intermitente* é a forma aguda e grave mais comum. É herdada com um traço autossômico dominante e é decorrente de uma entre muitas mutações possíveis do gene que codifica a *porfobilinogênio desaminase* (PBGD), uma enzima-chave na biossíntese do heme nos precursores de eritrócitos, em hepatócitos e outras células. Todas essas mutações reduzem a atividade dessa enzima, e as características clínicas são causadas pelo resultante acúmulo dos precursores do heme, incluindo as porfirinas. Há uma forte inter-relação com o ambiente por meio da exposição a fármacos, hormônios e outras substâncias. O uso de sedativos, anticonvulsivantes ou outros fármacos em pacientes com porfiria não diagnosticada pode ser letal, embora a maioria dos pacientes se recupere completamente com um tratamento de suporte apropriado.[5] Muitos fármacos, especialmente (mas não exclusivamente) aqueles que induzem as enzimas CYP (p. ex., barbitúricos, **griseofulvina**, **carbamazepina**, estrogênios; ver Capítulo 10), podem precipitar crises agudas em indivíduos suscetíveis. As porfirinas são sintetizadas a partir do ácido δ-aminolevulínico (ALA), que é formado por ALA sintase no fígado. Essa enzima é induzida por fármacos como os barbitúricos, conduzindo a um aumento da produção de ALA e, portanto, a maior acúmulo de porfirina. Como mencionado anteriormente, o traço genético é herdado como autossômico dominante, mas a manifestação da doença é aproximadamente cinco vezes mais comum em mulheres que em homens, porque as flutuações hormonais precipitam as crises agudas.

Deficiкncia de acetilaзro de f6rmacos

Ambos os exemplos considerados até agora são doenças incomuns. Contudo, nos anos 1960, Price-Evans demonstrou que a taxa de acetilação de fármacos variava em diferentes populações como resultado de um polimorfismo balanceado. A Figura 12.3 compara a distribuição aproximadamente gaussiana das concentrações plasmáticas obtidas 3 h após a administração de uma dose de **salicilato** com a distribuição bimodal das concentrações plasmáticas após uma dose de **isoniazida**. A concentração de isoniazida foi < 20 μmol/ℓ em cerca de metade da população e, nesse grupo, a moda foi de aproximadamente 9 μmol/ℓ. Na outra metade da população (concentração plasmática > 20 μmol/ℓ), a moda foi de aproximadamente 30 μmol/ℓ. A eliminação da isoniazida depende, essencialmente, da acetilação catalisada por uma enzima acetiltransferase. Alguns estudos relataram que os acetiladores lentos apresentam risco superior de hepatotoxicidade associada à isoniazida. No entanto, investigações em curso sugerem que os efeitos adversos podem surgir em decorrência de vários mecanismos diferentes, não existindo apenas uma única via ou variante genética responsável, na totalidade, pela toxicidade hepática da isoniazida.

A acetiltransferase é também importante no metabolismo de outros fármacos, incluindo **hidralazina** (ver Capítulo 22), **procainamida** (ver Capítulo 22), **dapsona** e várias outras sulfonamidas (ver Capítulo 52), e a condição do acetilador influencia o *lúpus* induzido por fármacos (uma anomalia autoimune que afeta muitos órgãos, incluindo pele, articulações e rins), causado por alguns desses agentes. No entanto, nem a fenotipagem (por medição da cinética de transformação do fármaco) nem a genotipagem para acetiltransferase encontrou visibilidade na prática clínica de rotina, provavelmente porque esses fármacos são relativamente pouco utilizados e há diversos tratamentos alternativos disponíveis que são geralmente preferidos.

Ototoxicidade por aminoglicosнdios

Nos exemplos anteriores, variações em genes cromossômicos provocam variações na resposta a fármacos. A suscetibilidade aumentada à perda de audição causada por antibióticos aminoglicosídios (ver Capítulo 52) é, em algumas famílias, herdada de maneira bastante diferente, nomeadamente de maneira exclusiva por intermédio da mãe a todos os seus filhos. Esse é o

padrão esperado de um gene mitocondrial, sendo que a mutação predisponente mais comum é, de fato, a substituição de um único nucleotídio (A por G) na posição 1555 do genoma mitocondrial, referido como *m.1555A>G*. Essa mutação é responsável por 30 a 60% da ototoxicidade por aminoglicosídios na China, onde o uso desses fármacos é comum. Os aminoglicosídios atuam por ligação aos ribossomos bacterianos (ver Capítulo 52), que partilham propriedades com os ribossomos mitocondriais humanos (acredita-se que as mitocôndrias tenham evoluído a partir de bactérias simbióticas); os aminoglicosídios causam ototoxicidade em todos os indivíduos expostos a altas doses. A mutação *m.1555A>G* torna os ribossomos mitocondriais ainda mais semelhantes aos seus homólogos bacterianos, aumentando a afinidade com que o fármaco permanece ligado aos ribossomos nas células ciliares da cóclea durante vários meses após uma única dose em indivíduos suscetíveis. Embora a utilidade clínica ainda tenha de ser provada, alguns peritos sugerem que o rastreamento dessa variante pode ser adequado em crianças com probabilidade de necessitarem de tratamento com aminoglicosídios (Linden Phillips, 2013).

FБRMACOS TERAPКUTICOS E TESTES FARMACOGENФMICOS CLINICAMENTE DISPONHVEIS

Os testes clínicos para prever a capacidade de resposta a fármacos foram antecipados como uma das primeiras aplicações do sequenciamento do genoma humano. Apesar de uma grande quantidade de novos testes farmacogenéticos ser atualmente comercializada para profissionais de saúde, bem como diretamente para os consumidores, a adoção e a implementação na prática clínica têm sido lentas devido a várias barreiras científicas, comerciais, políticas e educacionais. O reembolso de testes e fármacos dispendiosos, tanto pelo estado quanto por planos de seguros, depende cada vez mais da evidência de custo-eficácia. Atualmente, é necessário que os novos testes farmacogenéticos demonstrem influência positiva ou significativa na prática da prescrição, como a utilização de um fármaco alternativo ou um esquema de dose diferente que conduza a melhoras mensuráveis nos resultados dos pacientes (Khoury e Galea, 2016; Manrai *et al*., 2016). Até o momento, a evidência existente que suporta qualquer um dos testes farmacogenéticos é menos convincente, ficando aquém do ideal de

um ensaio controlado randomizado de uma estratégia de prescrição orientada pela farmacogenômica em comparação com a melhor prática clínica atual.

Além disso, a avaliação da resposta a um fármaco com traços complexos multifatoriais é um importante desafio, uma vez que vários genes e variantes genéticas interagem com fatores ambientais e o componente genético pode ter uma influência apenas modesta no efeito do tratamento. Muitas das primeiras investigações concentraram-se em variantes patogênicas singulares atrativas, que apresentavam um efeito de tratamento imediato ou aparente "tudo ou nada". Contudo, na realidade, a probabilidade de benefício ou malefício de um fármaco é frequentemente um *continuum*, com uma ampla gama de variações entre os indivíduos de uma população (Manrai *et al*., 2016). Desse modo, a dependência de um único biomarcador preditor pode não ser suficientemente precisa ou confiável para orientar o tratamento de patologias graves.

Os passos-chave na avaliação dos marcadores de farmacogenética na prática clínica devem ser a confirmação da validade analítica (precisão e confiabilidade do teste) e determinação de uma relação robusta e replicável entre o marcador e a resposta ao fármaco na população (validade clínica). Posteriormente, a utilidade clínica deve ser demonstrada por meio da melhoria na eficácia ou na segurança dos pacientes que recebem os esquemas terapêuticos orientados pelos biomarcadores. Existem, ainda, considerações de economia de saúde, designadamente se os marcadores genéticos apresentam uma frequência suficientemente elevada na população de pacientes que justifique o custo do rastreamento. Em seguida, os legisladores e as agências financiadoras terão que avaliar a viabilidade da utilização da estratégia de testes de biomarcadores de modo que não atrase o tratamento dos pacientes. Aqui, a abordagem histórica do teste de um único gene, conforme necessário, ou "um de cada vez" pode parecer lenta, ineficiente e dispendiosa quando comparada com a recente disponibilização de testes preventivos de múltiplos marcadores genéticos. A crescente disponibilização de testes rápidos que utilizam painéis multigenes significa que a informação genética de um indivíduo, em uma única amostra, pode ser utilizada para informar muitas opções terapêuticas diferentes que possam surgir, subsequentemente, ao longo da vida.

Atualmente, a avaliação farmacológica pode incluir testes para: (a) variantes de diferentes HLA que foram fortemente associados à

suscetibilidade a várias reações farmacológicas lesivas graves, que possam surgir de uma interação imunológica entre a molécula do fármaco e as moléculas de histocompatibilidade maior no paciente (Chan *et al*., 2015); (b) genes que controlam aspectos do metabolismo dos fármacos; e (c) genes que codificam alvos terapêuticos, em que o conceito "diagnóstico companheiro" (definido pela FDA como: "um teste diagnóstico utilizado como companheiro de um fármaco, para determinar sua aplicabilidade a uma pessoa em específico") envolve a detecção de um marcador farmacológico, de modo que possa ocorrer uma seleção racional do fármaco na via relacionada com a mutação subjacente. Para um fármaco (**varfarina**), um teste combina a informação genética sobre o metabolismo com a informação sobre o seu alvo.

TESTES DO GENE HLA

Abacavir e ***HLAB*5701***

▼ O **abacavir** (ver Capítulo 53) é um inibidor da transcriptase reversa altamente efetivo no tratamento da infecção pelo HIV. Seu uso tem sido limitado devido à ocorrência de graves *rashes* cutâneos. A suscetibilidade a esse efeito adverso está intimamente relacionada com a variante *HLAB*5701* do HLA, sendo que o teste para essa variante é atualmente considerado como o padrão de cuidado, suportado por ensaios randomizados prospectivos (Figura 12.4; Martin, 2013).

Farmacogenética e farmacogenômica 

- Vários distúrbios hereditários influenciam as respostas a fármacos, incluindo:
  - *Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase*, um distúrbio ligado ao sexo, no qual os homens afetados (ou as raras mulheres homozigóticas) sofrem hemólise se expostos a várias substâncias, incluindo o antimalárico **primaquina**
  - *Deficiência de colinesterase plasmática*, um distúrbio autossômico recessivo que confere sensibilidade ao bloqueador neuromuscular suxametônio
  - *Porfiria intermitente aguda*, uma doença autossômica dominante mais grave em mulheres, e na qual fármacos ou hormônios sexuais endógenos que induzem as enzimas CYP precipitam graves crises
  - *Deficiência do acetilador de fármacos*, um polimorfismo balanceado
  - *Suscetibilidade aumentada à ototoxicidade por aminoglicosídios*, que é conferida por uma mutação no DNA mitocondrial
- Esses distúrbios farmacogenéticos demonstram que as respostas aos fármacos podem ser determinadas geneticamente nos indivíduos
- Os polimorfismos de nucleotídio único (SNP) e as combinações de SNP (haplótipos) em genes que codificam as proteínas envolvidas na distribuição ou ação de fármacos são comuns e permitem prever a resposta aos mesmos.

Os testes farmacogenômicos sanguíneos ou em tecidos removidos cirurgicamente estabeleceram associações entre várias dessas variantes e a resposta individual a fármacos, e vários desses testes estão disponíveis para uso clínico, embora sua função na individualização do tratamento farmacológico esteja ainda sendo estabelecida

- Tais testes estão disponíveis para:
  - Diversas variantes do antígeno leucocitário humano (HLA) que preveem a toxicidade de **abacavir**, **carbamazepina** e **clozapina**
  - Genes para várias enzimas metabolizadoras de fármacos, incluindo a CYP2D6 e a CYP2C9, e a tiopurina-*S*-metiltransferase (TPMT)

– Mutações na linha germinativa e somáticas nos receptores do fator de crescimento que preveem a capacidade de resposta a tratamentos antitumorais, incluindo **imatinibe** e **trastuzumabe**.

Anticonvulsivantes e *HLAB*1502*

▼ A **carbamazepina** (ver Capítulo 46) também pode causar exantemas graves (ameaçadores à vida), incluindo *síndrome de Stevens-Johnson* e *necrólise epidérmica tóxica* (*rash* multiforme com lesões vesiculares dolorosas e descolamento cutâneo, por vezes com extensão para o trato gastrintestinal), atualmente consideradas um *continuum* de doença, distinguidas essencialmente pela gravidade, com base na porcentagem da superfície corporal envolvida com descolamento cutâneo. Estas estão associadas a um alelo particular HLA, *HLAB*1502*, que ocorre mais em geral em grupos étnicos na Tailândia, na Malásia e em Taiwan (Barbarino, 2015), e com menos frequência nas populações coreana, japonesa e caucasiana. O rastreamento desse alelo antes de se iniciar o tratamento pode valer a pena em populações nas quais a frequência alélica seja elevada. As pessoas que desenvolvem tal reação à carbamazepina podem desenvolver um problema similar se tratadas com **fenitoína**, e o mesmo alelo tem sido igualmente associado a reações de hipersensibilidade a esse fármaco.

TESTES GKNICOS RELACIONADOS COM O METABOLISMO DE FБRMACOS

Tiopurinas e TPMT

▼ As tiopurinas (**tioguanina**, **mercaptopurina** e seu profármaco **azatioprina**; ver Capítulo 57) têm sido usadas nos últimos 50 anos no tratamento de leucemias, incluindo a

leucemia linfoblástica aguda (LLA, que representa aproximadamente 1/5 de todas as malignidades da infância) e, mais recentemente, para causar imunossupressão; por exemplo, no tratamento da doença inflamatória intestinal. Todos esses fármacos causam toxicidade na medula óssea e no fígado, e são destoxificados pela tiopurina-*S*-metiltransferase (TPMT), que está presente em células sanguíneas, assim como pela xantina oxidase. Existem grandes variações hereditárias na atividade da TPMT, com uma distribuição de frequência trimodal (Weinshilboum e Sladek, 1980); uma baixa atividade da TPMT no sangue associa-se a elevadas concentrações de nucleotídios 6-tioguanina (TGN) ativos no sangue e com toxicidade da medula óssea; enquanto a elevada atividade da TPMT se associa a concentrações menores de TGN e eficácia reduzida. Antes de iniciar o tratamento com esses agentes, é recomendada a fenotipagem (por meio de um teste sanguíneo para a atividade da TPMT) ou a genotipagem dos alelos *TPMT TPMT*3A*, *TPMT*3C* e *TPMT*2*. Mesmo com tal teste, é necessário cuidadoso monitoramento da contagem de leucócitos devido aos fatores de suscetibilidade ambiental (p. ex., interação medicamentosa com o **alopurinol** via inibição da xantina oxidase).

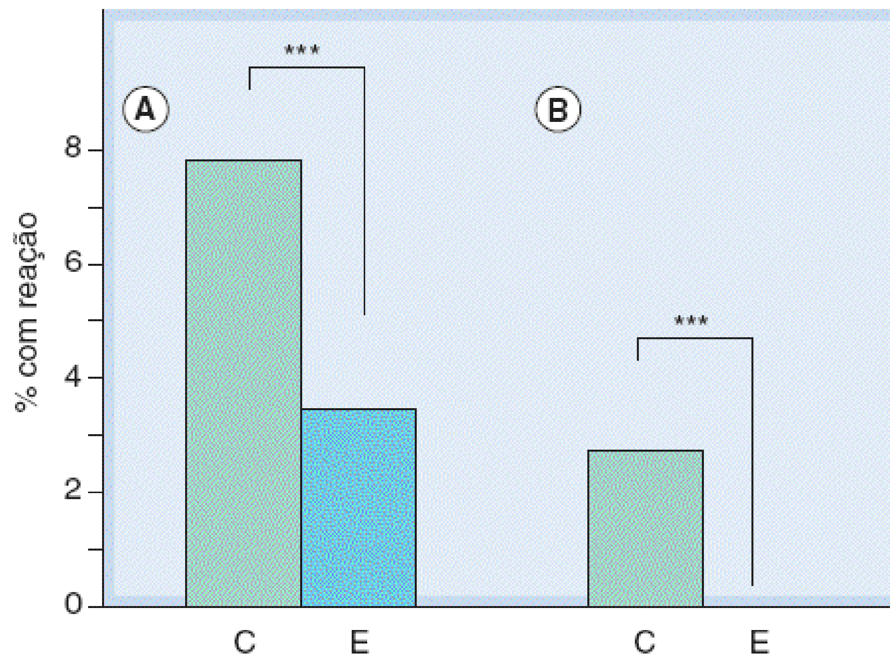


Figura 12.4 **A incidência de hipersensibilidade ao abacavir é reduzida pelo rastreamento farmacogenético.** No estudo PREDICT-1 (Mallal *et al*., 2008), os pacientes foram randomizados para tratamento-padrão (*C*, grupo-controle) ou rastreamento farmacogenético prospectivo (*E*, grupo experimental). Todos os indivíduos do grupo-controle foram tratados com abacavir, mas apenas aqueles do grupo experimental que eram *HLA-B*5701*-negativos foram tratados com abacavir. Houve dois resultados predefinidos: reações de hipersensibilidade clinicamente suspeitas (**A**) e reações clinicamente suspeitas que foram imunologicamente confirmadas por um teste de adesivo positivo (**B**). Ambos os resultados favoreceram o grupo experimental ($p < 0{,}0001$). (Figura redesenhada de Hughes, A.R. *et al*., 2008. Pharmacogenet. J. 8, 365-374.)

5-Fluoruracila (5-FU) e DPYD

▼ A **5-FU** (ver Capítulo 57, Figura 57.6) e compostos relacionados, como a capecitabina e o tegafur, são utilizados de modo extensivo no tratamento de tumores sólidos, mas apresentam eficácia variável e toxicidade mucocutânea

imprevisível. É metabolizada pela di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD), que apresenta múltiplas variantes genéticas funcionais clinicamente identificáveis. A deficiência em DPYD ocorre em 4 a 5% da população e está associada à toxicidade grave pela 5-FU. Atualmente, a informação genética disponível não é completamente sensível ou específica, e as recentes propostas concentraram-se em ajustes de dose que são orientados por escores de atividade de gene, que têm em conta vários polimorfismos.

Tamoxifeno, analgйsicos opioides e CYP2D6

▼ O **tamoxifeno** (ver Capítulos 36 e 57) é metabolizado a um antagonista de estrogênio, o endoxifeno, por CYP2D6, uma enzima sujeita a acentuada variação polimórfica; vários pequenos estudos de associação têm sugerido uma ligação entre o genótipo *CYP2D6* e a eficácia. Os testes de genotipagem para *CYP2D6* estão disponíveis, mas os resultados de grandes ensaios clínicos comparativos do tamoxifeno demonstraram resultados menos consistentes.

Analgésicos opioides como codeína e tramadol são metabolizados por CYP2D6 em compostos opioides ativos que apresentam propriedades analgésicas, mas que também acarretam efeitos adversos graves, tais como sedação e depressão respiratória. Os metabolizadores lentos podem obter apenas parte da analgesia da codeína e do tramadol, enquanto os metabolizadores rápidos podem sofrer de toxicidade excessiva.

TESTES GENЙTICOS RELACIONADOS COM ALVOS FARMACOLУGICOS (DIAGNУSTICOS COMPANHEIROS)

Trastuzumabe e HER2

▼ O **trastuzumabe** (Herceptin®; ver Capítulo 57) é um anticorpo monoclonal que antagoniza o fator de crescimento epidérmico (EGF; do inglês, *epidermal growth factor*), por ligação a um de seus receptores (receptor do EGF humano tipo 2 – HER2), que pode ocorrer no tecido tumoral como resultado de uma mutação somática. É usado em pacientes com câncer de mama, cujo tecido tumoral sobre-expresse esse receptor. Outros pacientes não se beneficiam dele.

Dasatinibe, imatinibe e BCR-ABL1

▼ O **dasatinibe** e o imatinibe são inibidores de tirosinoquinase de primeira linha usados em malignidades hematológicas caracterizadas pela presença de um cromossomo Philadelphia, como por exemplo leucemia mieloide crônica (LMC) e alguns adultos com LLA. O cromossomo Philadelphia resulta de um defeito de translocação quando partes de dois cromossomos (9 e 22) trocam de lugar; parte de uma "região *breakpoint cluster*" (BCR) no cromossomo 22 se liga à região "Abelson-1" (ABL) do cromossomo 9. Uma mutação (T315I) no BCR/ABL confere resistência ao efeito inibidor do dasatinibe, e pacientes com essa variante não se beneficiam desse fármaco. O ponatinibe está autorizado nos EUA para o tratamento de pacientes com mutação BCR-ABL T315I.

TESTES GENЙTICOS COMBINADOS (METABOLISMO E ALVO)

Varfarina e genotipagem CYP2C9 + VKORC1

▼ A **varfarina** é um exemplo *por excelência* de um fármaco com um estreito equilíbrio benefício:toxicidade, em que a dose deve ser individualizada. Isso é feito determinando-se o *índice normalizado internacional* (INR; do inglês, *international*

normalised ratio), uma medida do seu efeito na coagulação sanguínea (ver Capítulo 25), mas continuam sendo comuns eventos trombóticos, apesar do tratamento (falta de eficácia) e efeitos adversos graves (em geral, hemorragias). A varfarina é o fármaco mais amplamente utilizado para o qual têm sido propostos testes farmacogenéticos, com base em um estudo que demonstra que os resultados se associam a polimorfismos em seu alvo-chave, a vitamina K epóxido redutase (VKOR; ver Figura 25.5), e na CYP2C9, envolvida em seu metabolismo. A Figura 12.5 mostra os efeitos do haplótipo VKOR e do genótipo CYP2C9 na dose média de varfarina necessária para atingir o INR terapêutico. Têm sido propostos algoritmos de posologia com base nos resultados de testes para polimorfismos desses genes. Um ensaio clínico randomizado favoreceu essa estratégia para o início de tratamento *versus* uma abordagem com uma dose inicial padrão, mas os testes genéticos não melhoraram um algoritmo para iniciação da dose com base em outras variáveis clínicas (Zineh *et al*., 2013).

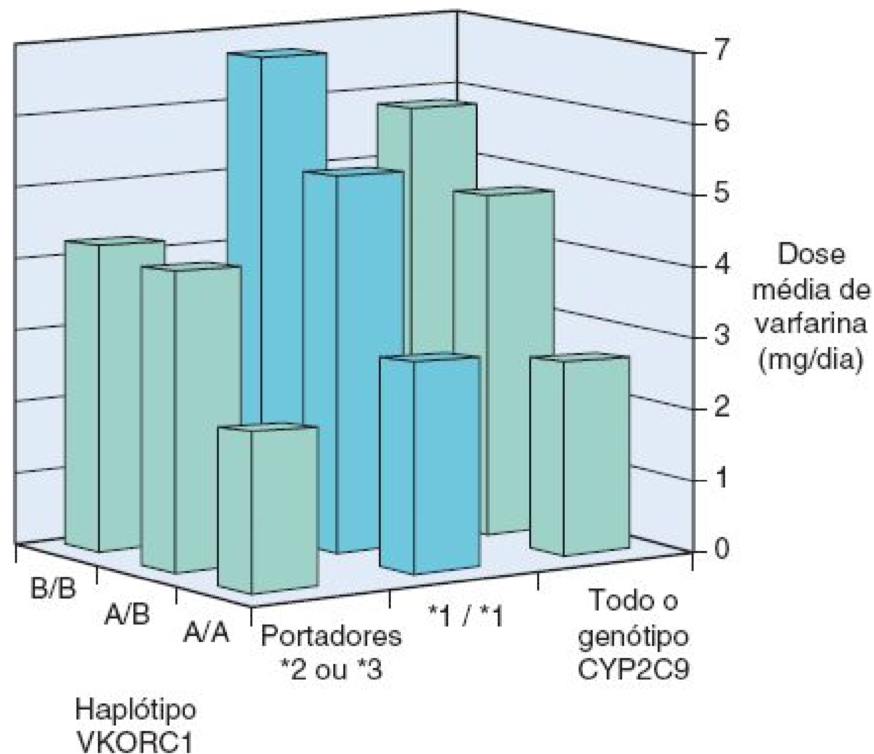


Figura 12.5 **Efeito do haplótipo *VKOR* e do genótipo *CYP2C9* na dose de varfarina.** Uma série de 186 pacientes em tratamento prolongado com varfarina que já tinham sido estudados para *CYP2C9* foi analisada retrospectivamente para variantes genéticas de *VKOR* (Rieder *et al*., 2005). O haplótipo *VKOR*, assim como o genótipo *CYP2C9*, influenciou a dose média de varfarina (que havia sido ajustada para alcançar o INR terapêutico). *A*, haplótipos 1 e 2; *B*, haplótipos 7, 8 e 9. *A/A*, *A/B* e *B/B* representam combinações de haplótipos. **1/*1* representa homozigotos CYP2C9 tipo selvagem; **2* e **3* representam variantes CYP2C9. (Figura redesenhada de Beitelshees, A.L., McLeod, H.L., 2006. Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27, 498-502.)

CONSIDERA3XES FINAIS

Estudos com gêmeos, assim como vários distúrbios de gene único bem documentados (incluindo as anomalias cromossômicas mendelianas – autossômicas recessivas, dominantes ou ligadas ao sexo – e anomalias

mitocondriais herdadas da mãe), provam o conceito de que a suscetibilidade aos efeitos adversos de fármacos pode ser geneticamente determinada. Os testes farmacogenômicos oferecem a possibilidade de uma terapia "personalizada" mais precisa para vários fármacos e distúrbios, mas falta evidência da utilidade clínica em ensaios clínicos de elevada qualidade realizados em uma grande população, especialmente nas situações em que a resposta ao fármaco é influenciada por traços multifatoriais complexos. Esse é um campo de intensa atividade de investigação, rápido progresso e elevadas expectativas, mas continua sendo um desafio provar que esses testes acrescentem algo às presentes boas práticas e melhorem os resultados.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura adicional

Doogue, M.P., Polasek, T.M., 2011. Drug dosing in renal disease. Clin. Biochem. Rev. 32, 69–73. (*Princípios e prática do ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal*)

Chan, S.L., Jin, S., Loh, M., Brunham, L.R., 2015. Progress in understanding the genomic basis for adverse drug reactions: a comprehensive review and focus on the role of ethnicity. Pharmacogenomics 16, 1161–1178. (*Descreve como o teste genético progrediu na avaliação da suscetibilidade a reações farmacológicas adversas*)

Khoury, M.J., 2017. No shortcuts on the long road to evidence-based genomic medicine. JAMA 318 (1), 27–28.

Pavlos, R., Mallal, S., Phillips, E., 2012. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. Pharmacogenomics 13, 1285–1306.

Phillips, E.J., Mallal, S.A., 2011. HLA-B*1502 screening and toxic effects of carbamazepine. N. Engl. J. Med. 365, 672.

Phillips, K.A., Deverka, P.A., Sox, H.C., et al., 2017. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. Genet. Med. 19 (10), 1081–1091. (*Revisão abrangente que relata a falta de evidência da utilidade clínica e do benefício para os pacientes*)

Relling, M.V., Evans, W.E., 2015. Pharmacogenomics in the clinic. Nature 526, 343–350. (*Excelente artigo de revisão sobre os testes farmacogenéticos que são clinicamente importantes, bem como as barreiras na sua ampla adoção*)

Weng, L.M., Zhang, L., Peng, Y., Huang, R.S., 2013. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. Pharmacogenomics 14, 315–324.

Referências

Atkinson, A.J., Jr., Huang, S.M., Lertora, J., et al., 2012. Principles of Clinical Pharmacology, second ed. Academic Press, San Diego. (*Inclui relatos detalhados de aspectos clínicos, incluindo efeitos das doenças renal e hepática na farmacocinética, efeitos da idade e na terapia farmacológica em gestantes e lactantes*)

Barbarino, J.M., Kroetz, D.L., Klein, T.E., Altman, R.B., 2015. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for Human Leukocyte Antigen B (HLA-B). Pharmacogenet. Genomics 25, 205–221.

Cooper, R.S., Kaufman, J.S., Ward, R., 2003. Race and genomics. N. Engl. J. Med. 348, 1166–1170. (*Análise acadêmica e adequadamente cética*)

Khoury, M.J., Galea, S., 2016. Will precision medicine improve population health? JAMA 316, 1357–1358.

Linden Phillips, L., Bitner-Glindzicz, M., Lench, N., et al., 2013. The future role of genetic screening to detect newborns at risk of childhood-onset hearing loss. Int. J. Audiol. 52, 124–133.

Manrai, A.K., Ioannidis, J.A., Kohane, I.S., 2016. Clinical genomics: from pathogenicity claims to quantitative risk estimates. JAMA 315, 1233–1234. (*Argumenta que o impacto, clinicamente útil, no tratamento dos pacientes ainda tem de ser demonstrado consistentemente por meio de testes farmacogenéticos*)

Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al., 2008. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N. Engl. J. Med. 358, 568–579.

Martin, M.A., Kroetz, D.L., 2013. Abacavir pharmacogenetics – from initial reports to standard of care. Pharmacotherapy 33, 765–775.

Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., et al., 2005. Effect of VKORC1 haplotype on transcriptional regulation and warfarin dose. N. Engl. J. Med. 352, 2285–2293.

Shah, R.R., Shah, D.R., 2012. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? Br. J. Clin. Pharmacol. 74, SI 698–SI 721.

Stergiopoulos, K., Brown, D.L., 2014. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern. Med. 174, 1330–1338. (*Metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados de esquemas de varfarina orientados pelo genótipo*)

Teml, A., Schaeffeler, E., Schwab, M., 2009. Pretreatment determination of TPMT – state of the art in clinical practice. Eur. J. Clin. Pharmacol. 65, 219–221, and related

articles. (*Introduz uma questão dedicada ao impacto de polimorfismos TPMT no uso de tiopurinas na prática clínica*)

Wadman, M., 2005. Drug targeting: is race enough? Nature 435, 1008–1009. (*Não!*)

Weinshilboum, R.M., Sladek, S.L., 1980. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am. J. Hum. Genet. 32, 651–662.

Wood, A.J.J., 2001. Racial differences in response to drugs – pointers to genetic differences. N. Engl. J. Med. 344, 1393–1396.

Zineh, I., Pacanowski, M., Woodcock, J., 2013. Pharmacogenetics and coumarins dosing – recalibrating expectations. N. Engl. J. Med. 369, 2273–2275.

[1] Deve ser mencionada uma terceira categoria de interações farmacêuticas, na qual os fármacos interagem *in vitro*, de forma que um ou ambos sejam inativados. Não estão envolvidos princípios farmacológicos, apenas químicos. Um exemplo é o da formação de um complexo entre o **tiopental** e o **suxametônio**, os quais não devem ser misturados na mesma seringa. A **heparina** é fortemente carregada e, assim, interage com muitos fármacos básicos; é, por vezes, utilizada para manter vias intravenosas ou cânulas abertas e pode inativar fármacos básicos se estes forem injetados sem lavar primeiramente a via com solução salina.

[2] A interação com diuréticos pode envolver uma interação farmacocinética além do efeito farmacodinâmico aqui descrito, porque os AINE competem com ácidos fracos, incluindo diuréticos, pela secreção tubular renal; ver Capítulo 9.

[3] Diz-se que o código genético é "degenerado" devido à presença de redundância, em que mais de um conjunto de tripletos de bases de nucleotídios codificam para o mesmo aminoácido. Uma mutação "silenciosa", sem alteração proteica e, consequentemente, sem alteração na função, pode ter origem na alteração em uma base envolvendo um tripleto que codifica para o mesmo aminoácido que o original. Tais mutações não são vantajosas nem desvantajosas; assim, não serão eliminadas pela seleção natural nem irão se acumular na população à custa do gene do tipo selvagem.

[4] Um homem de meia-idade, aparentemente saudável, foi consultado por um dos autores ao longo de vários meses devido à hipertensão; foi igualmente visto por um psiquiatra devido à depressão. Não melhorou com o tratamento e foi submetido à terapia eletroconvulsiva (ECT). Usou-se suxametônio para evitar lesões causadas pelas convulsões; isso geralmente resulta em uma paralisia de curta duração, mas este pobre homem recuperou a consciência uns 2 dias depois, quando se encontrava em processo de desmame da ventilação artificial em uma unidade de cuidados intensivos. Análises subsequentes mostraram que ele era homozigoto para uma forma ineficaz de colinesterase plasmática.

[5] A expectativa de vida, obtida a partir de registros locais de pacientes com porfiria diagnosticados retrospectivamente em grandes grupos familiares na Escandinávia, era normal até o advento e uso generalizado de barbitúricos e outros fármacos sedativos e anticonvulsivantes no século XX, altura em que ocorreu uma queda. Há uma longa e útil lista de fármacos a serem evitados no *British National Formulary*, juntamente com o aviso de que fármacos que não estejam na lista podem não ser necessariamente seguros em tais pacientes.

13 Mediadores Químicos e Sistema Nervoso Autônomo

CONSIDERA3XES GERAIS

A rede de sinais químicos, juntamente com os receptores associados, por meio da qual as células do organismo se comunicam umas com as outras, oferece muitos alvos para a ação de fármacos e sempre tem sido um dos focos de atenção dos farmacologistas. O foco deste capítulo é a transmissão química no sistema nervoso autônomo periférico e as diversas maneiras pelas quais o processo pode ser modificado farmacologicamente, embora os mecanismos descritos também operem no sistema nervoso central (SNC). Além da neurotransmissão, também discutiremos brevemente processos menos claramente definidos e coletivamente denominados neuromodulação, por meio da qual muitos mediadores e fármacos exercem controle sobre a função do sistema nervoso. A relativa simplicidade anatômica e fisiológica do sistema nervoso periférico tornou-o um campo de provas para muitas descobertas importantes sobre transmissão química, e os mesmos princípios gerais aplicam-se ao SNC (ver Capítulo 38). Para maior detalhamento, consultar Robertson *et al*. (2012) e Iversen *et al*. (2009).

ASPECTOS HISTYRICOS

▼ Os primeiros estudos realizados com o sistema nervoso periférico foram fundamentais para a compreensão e a classificação de muitos tipos importantes de ação farmacológica; por isso, vale a pena contar um pouco dessa

história. Bacq (1975), Valenstein (2005) e Burnstock (2009) fornecem descrições excelentes.

A fisiologia experimental estabeleceu-se como forma de abordagem para a compreensão da função dos organismos vivos em meados do século XIX. O sistema nervoso periférico, e particularmente o sistema nervoso autônomo, receberam muita atenção. O fato de que a estimulação elétrica dos nervos era capaz de produzir grande variedade de efeitos fisiológicos – desde palidez cutânea até parada cardíaca – representou um verdadeiro desafio para a compreensão, em especial quanto ao modo pelo qual o sinal passava do nervo para o tecido efetuador. Em 1877, Du Bois-Reymond foi o primeiro a expor os possíveis mecanismos envolvidos: "Dentre os processos naturais conhecidos capazes de transmitir a excitação, apenas dois, na minha opinião, são dignos de nota – ou existe no limite da substância contrátil uma secreção estimuladora (…) ou o fenômeno é de natureza elétrica." De modo geral, houve uma preferência pelo segundo ponto de vista. Em 1869, foi demonstrado que uma substância exógena, a **muscarina**, era capaz de imitar os efeitos da estimulação do nervo vago, e que a **atropina** era capaz de inibir as ações tanto da muscarina quanto da estimulação do nervo. Em 1905, Langley demonstrou o mesmo processo utilizando **nicotina** e **curare** na junção neuromuscular. A maioria dos fisiologistas interpretou esses fenômenos como sendo o resultado, respectivamente, da estimulação e da inibição de terminações nervosas, e não como evidências da transmissão química. Como consequência, a sugestão de T. R. Elliott, feita em 1904, de que a **epinefrina** (**adrenalina**) era capaz de agir como um transmissor químico, mediando as ações do sistema nervoso simpático, foi recebida com frieza; até que Langley, professor de fisiologia em Cambridge e uma figura eminente da época, sugeriu, 1 ano

depois, que a transmissão para o músculo esquelético envolvia a secreção de uma substância relacionada com a nicotina pelas terminações nervosas.

Uma das observações-chave feitas por Elliott foi de que a degeneração das terminações nervosas simpáticas não abolia a sensibilidade das preparações de músculo liso à epinefrina (conforme previa a teoria elétrica), mas, na realidade, a acentuava. A hipótese de transmissão química foi testada diretamente em 1907 por Dixon, que tentou mostrar que a estimulação do nervo vago fazia com que o coração de um cão liberasse para o sangue uma substância capaz de inibir outro coração. O experimento fracassou e um clima de ceticismo prevaleceu.

Foi somente em 1921, na Alemanha, que Loewi mostrou que a estimulação do tronco vagossimpático conectado ao coração isolado e canulado de uma rã era capaz de provocar a liberação, na cânula, de uma substância (*Vagusstoff*) que, caso fosse transferida do primeiro coração para o segundo, inibia o segundo coração. Esse é um experimento clássico e muito citado que revelou ser de difícil reprodução, até mesmo para Loewi. Em um registro autobiográfico, Loewi conta que a ideia da transmissão química surgiu em uma discussão travada em 1903, mas que o modo de testá-la experimentalmente somente lhe ocorreu após uma noite, em 1920, quando sonhou com o experimento apropriado. Ele fez algumas anotações sobre esse importante sonho no meio da noite, mas, pela manhã, não conseguiu ler o que ele mesmo havia escrito. O sonho gentilmente retornou na noite seguinte e, para não correr riscos, Loewi foi para o laboratório às 3 h da madrugada e realizou o experimento com sucesso. O experimento de Loewi pode ser (e foi) criticado por diversas razões (poderia, por exemplo, ter sido

o potássio, e não um neurotransmissor, que estava agindo sobre o coração receptor), mas vários experimentos posteriores provaram que ele estava certo. Suas descobertas podem ser resumidas do seguinte modo:

- A estimulação do vago provocava o surgimento, no perfusato do coração de rã, de uma substância capaz de produzir, no segundo coração, um efeito inibitório que se assemelhava à estimulação vagal
- A estimulação do sistema nervoso simpático provocava o surgimento de uma substância capaz de acelerar o segundo coração. Por meio de medidas de fluorescência, Loewi concluiu, posteriormente, que essa substância era a epinefrina
- A atropina impedia a ação inibidora do vago sobre o coração, mas não impedia a liberação da *Vagusstoff*. Portanto, a atropina impedia os efeitos, e não a liberação do transmissor
- Quando a *Vagusstoff* era incubada com um triturado de músculo cardíaco, tornava-se inativa. Sabe-se hoje que esse efeito é decorrente da destruição enzimática da acetilcolina pela colinesterase
- A **fisostigmina**, que potencializava o efeito da estimulação do vago sobre o coração, impedia a destruição da *Vagusstoff* pelo músculo cardíaco, fornecendo evidência de que a potencialização era resultante da inibição da colinesterase, que geralmente destrói a substância transmissora, a acetilcolina.

Alguns anos mais tarde, no início dos anos 1930, Dale mostrou de maneira convincente que a acetilcolina também era a substância transmissora que agia na junção neuromuscular do músculo estriado e nos gânglios autônomos. Uma das chaves

para o sucesso de Dale estava no uso de bioensaios altamente sensíveis, em especial com o músculo dorsal de sanguessuga, para medir a liberação de acetilcolina. A transmissão química nas terminações nervosas simpáticas foi demonstrada aproximadamente na mesma época que a transmissão colinérgica e por métodos muito semelhantes. Cannon e seus colaboradores, em Harvard, foram os primeiros a demonstrar de forma inequívoca o fenômeno da transmissão química nas terminações nervosas simpáticas. Por meio de experimentos *in vivo*, eles demonstraram que tecidos que se tornavam supersensíveis à epinefrina como resultado de desnervação simpática prévia respondiam, após algum tempo, ao transmissor liberado pela estimulação de nervos simpáticos de outras partes do corpo. A identidade química do transmissor, que se apresentava tentadoramente semelhante à epinefrina, mas não era idêntico a ela, causou confusão durante muitos anos. Em 1946, enfim, von Euler mostrou que se tratava de seu derivado não metilado, a **norepinefrina**.

SISTEMA NERVOSO AUTΦNOMO

O sistema nervoso autônomo, por longo tempo, ocupou a posição central na farmacologia da transmissão química.

BASES ANATΦMICAS E FISIOLYGICAS

O sistema nervoso autônomo (Robertson *et al*., 2012) é composto de três divisões anatômicas principais: a *simpática*, a *parassimpática* e o sistema nervoso *entérico*. Os sistemas simpático e parassimpático (Figura 13.1) estabelecem um vínculo entre o SNC e os órgãos periféricos. O sistema nervoso entérico compreende os plexos nervosos intrínsecos do trato gastrintestinal, que estão intimamente interconectados com os sistemas simpático e parassimpático.

O sistema nervoso autônomo conduz todas as informações provenientes do SNC para o restante do organismo, exceto para a inervação motora dos músculos esqueléticos. O sistema nervoso entérico dispõe de recursos integrativos suficientes que possibilitam o seu funcionamento de modo independente do SNC; no entanto, os sistemas simpático e parassimpático são agentes do SNC e não são capazes de funcionar sem ele. O sistema nervoso autônomo está em grande parte fora da influência do controle voluntário. Os principais processos que ele regula, em maior ou menor extensão, são:

- A contração e o relaxamento da musculatura lisa de vasos e vísceras
- Todas as secreções exócrinas e algumas endócrinas
- Os batimentos cardíacos
- O metabolismo energético, particularmente no fígado e nos músculos esqueléticos.

Certo grau de controle autonômico também afeta muitos outros sistemas, que incluem os rins, o sistema imunológico e o sistema somatossensorial. A via eferente autônoma consiste em dois neurônios dispostos em série, enquanto, no sistema motor somático, um único neurônio motor conecta o SNC à fibra muscular esquelética (Figura 13.2). Os dois neurônios da via autônoma são conhecidos, respectivamente, como *pré-ganglionar* e *pós-ganglionar*. No sistema nervoso simpático, as sinapses estão localizadas em *gânglios autônomos*, que se localizam fora do SNC e contêm as terminações nervosas das fibras pré-ganglionares e os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares. Nas vias parassimpáticas, as células pós-ganglionares são encontradas principalmente nos órgãos-alvo, e gânglios parassimpáticos isolados (p. ex., gânglio ciliar) são encontrados apenas na cabeça e no pescoço.

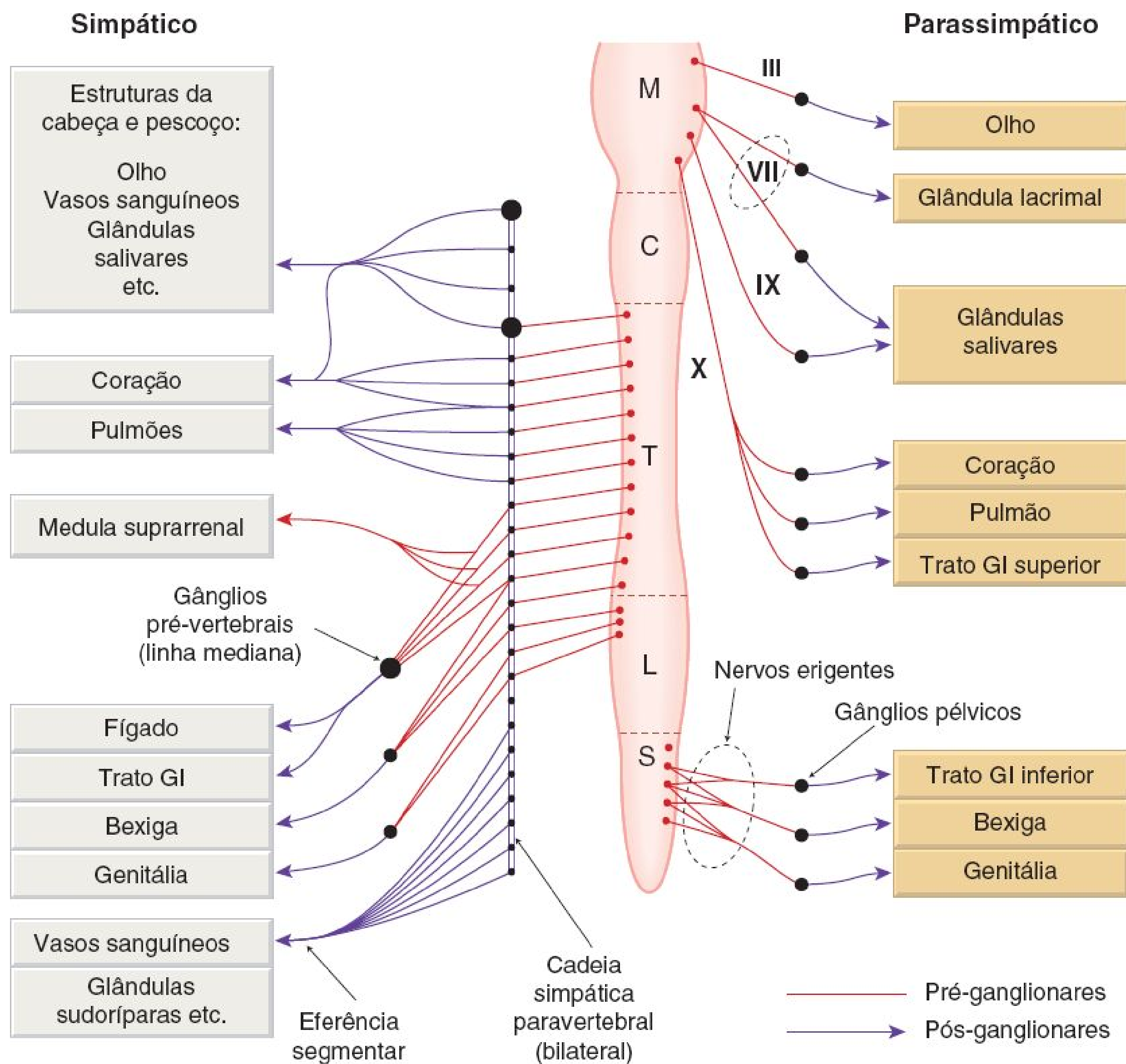


Figura 13.1 Esquema básico do sistema nervoso autônomo de mamíferos. *C*, cervical; *GI*, gastrintestinal; *L*, lombar; *S*, sacral; *T*, torácico.

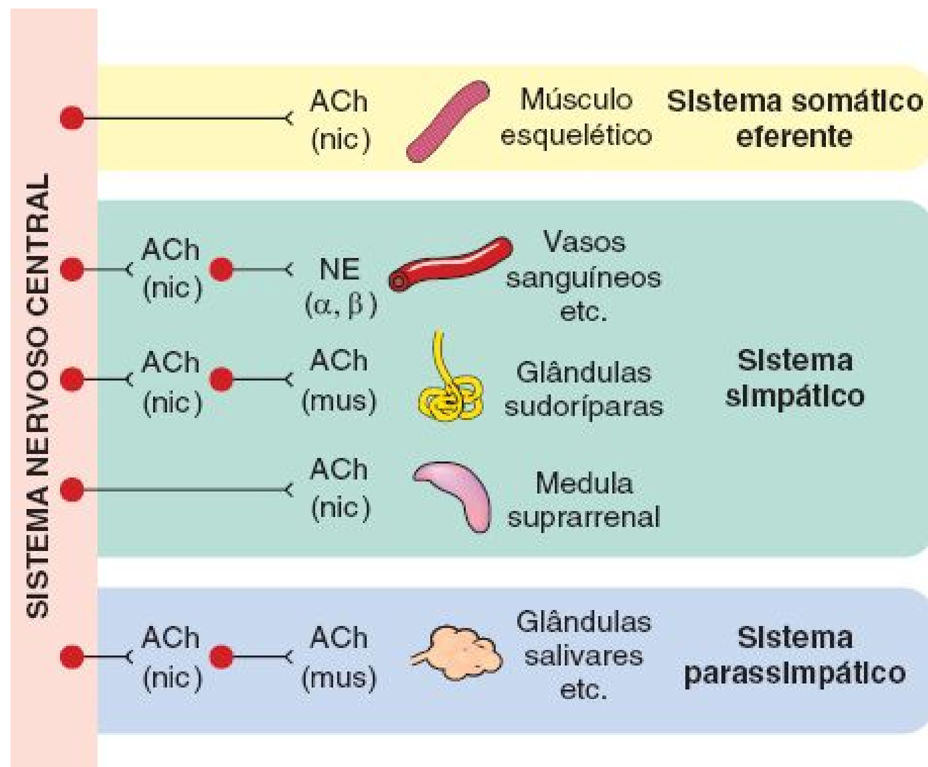


Figura 13.2 Acetilcolina e norepinefrina como transmissores no sistema nervoso periférico. Estão indicados os dois tipos principais de receptor para a acetilcolina (ACh), o nicotínico (nic) e o muscarínico (mus) (ver Capítulo 14) e dois tipos de receptores adrenérgicos, α e β (ver Capítulo 15). *NE*, norepinefrina.

Os corpos celulares dos neurônios simpáticos pré-ganglionares localizam-se no *corno lateral* da substância cinzenta dos segmentos torácicos e lombares da medula espinal, e as fibras deixam a medula espinal em nervos espinais como *emergência simpaticotoracolombar*. As fibras pré-ganglionares fazem sinapse nas *cadeias paravertebrais* de gânglios simpáticos, localizadas em ambos os lados da coluna vertebral. Esses gânglios contêm os corpos celulares dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, cujos axônios se reúnem no nervo espinal. Muitas das fibras simpáticas pós-ganglionares alcançam seus destinos periféricos por meio de ramos dos nervos espinais. Outras, cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas, têm seus corpos celulares em um grupo de *gânglios pré-vertebrais* desprovidos de par e localizados na cavidade abdominal. A única exceção a essa estrutura formada por dois neurônios é a inervação da medula

da glândula suprarrenal. As células secretoras de catecolaminas da medula suprarrenal são, na realidade, neurônios simpáticos pós-ganglionares modificados, e os nervos que inervam a glândula são equivalentes às fibras pré-ganglionares.

Os nervos parassimpáticos emergem de duas regiões diferentes do SNC. A *emergência craniana* consiste em fibras pré-ganglionares de certos nervos cranianos, ou seja, do *nervo oculomotor* (que transporta fibras parassimpáticas destinadas aos olhos), dos *nervos facial* e *glossofaríngeo* (que transportam fibras para as glândulas salivares e para a nasofaringe) e do *nervo vago* (que transporta fibras para as vísceras torácicas e abdominais). Os gânglios encontram-se espalhados e em íntima relação com os órgãos-alvo; os axônios pós-ganglionares são muito curtos quando comparados aos do sistema simpático. As fibras parassimpáticas cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas saem da medula espinal como *emergência sacral*. Trata-se de um feixe de nervos conhecido como *nervos eretores* (porque sua estimulação provoca ereção genital – um fato de certa importância para os responsáveis pela inseminação artificial do gado). Essas fibras fazem sinapse em um grupo de *gânglios pélvicos* dispersos, de onde as fibras pós-ganglionares curtas saem e rumam para tecidos-alvo como a bexiga, o reto e os órgãos genitais. Os gânglios pélvicos transportam tanto fibras simpáticas quanto parassimpáticas, e as duas divisões não são anatomicamente distintas nessa região.

O sistema nervoso entérico (revisado por Furness *et al*., 2014) consiste em neurônios cujos corpos celulares estão localizados nos plexos intramurais da parede do intestino. Estima-se que haja mais células nesse sistema que na medula espinal e, em termos funcionais, tais células não se encaixam de forma simples na classificação simpático/parassimpático. Os nervos provenientes dos sistemas simpático e parassimpático terminam em neurônios entéricos e também seguem diretamente para músculos lisos, glândulas e vasos sanguíneos. Alguns neurônios entéricos atuam como mecanorreceptores ou quimiorreceptores, constituindo vias reflexas locais capazes de controlar a função gastrintestinal sem estímulos externos. O sistema nervoso entérico é farmacologicamente mais complexo que os sistemas simpático e parassimpático, e envolve muitos neuropeptídios e outros transmissores (como 5-hidroxitriptamina, óxido nítrico e ATP; ver Capítulo 31).

Em alguns locais (p. ex., no músculo liso visceral do intestino e da bexiga, e no coração), os sistemas simpático e parassimpático produzem efeitos opostos; há, contudo, outros locais em que apenas uma divisão do sistema autônomo opera. As *glândulas sudoríparas* e a maioria dos *vasos sanguíneos*, por exemplo, têm apenas inervação simpática; ao passo que o *músculo ciliar* do olho tem apenas inervação parassimpática. A *musculatura lisa dos brônquios* tem apenas inervação parassimpática (constritora) (embora seu tônus seja altamente sensível à epinefrina circulante). As *artérias de resistência* (ver Capítulo 23) têm inervação simpática vasoconstritora, mas não apresentam inervação parassimpática; em vez disso, o tônus constritor é contrabalançado por uma liberação basal de óxido nítrico proveniente das células endoteliais (ver Capítulo 21). Existem outros exemplos, como as *glândulas salivares*, em que os dois sistemas produzem efeitos semelhantes, e não opostos.

Assim, é um erro considerar os sistemas simpático e parassimpático simplesmente como oponentes fisiológicos. Cada um cumpre sua própria função fisiológica e pode estar mais ou menos ativo em determinado órgão ou tecido de acordo com a necessidade do momento. Cannon enfatizou de modo apropriado o papel geral do sistema simpático no desencadeamento de reações de "luta ou fuga" em situações de emergência; no entanto, tais situações são raras para a maioria dos animais. No dia a dia, o sistema nervoso autônomo age de modo contínuo, controlando funções locais específicas como, por exemplo, o ajuste do organismo às mudanças de postura, ao exercício ou à temperatura ambiente. O conceito popular sobre a existência de um *continuum* entre o estado extremo de "repouso e digestão" (parassimpático ativo e simpático inativo) e o estado extremo de luta ou fuga de uma situação de emergência (simpático ativo e parassimpático inativo) é uma supersimplificação, embora seja uma maneira geralmente confiável para o estudante memorizar.

A Tabela 13.1 lista algumas das respostas autonômicas mais importantes que ocorrem nos humanos.

TRANSMISSORES NO SISTEMA NERVOSO AUTΦNOMO

Os dois principais neurotransmissores que operam no sistema autônomo são a **acetilcolina** e a **norepinefrina**, cujos locais de ação são mostrados de

modo esquemático na Figura 13.2. Esse esquema também mostra o tipo de receptor pós-sináptico com o qual os transmissores interagem em diferentes locais (discutido com mais detalhes nos Capítulos 14 e 15). Algumas regras gerais são as seguintes:

Tabela 13.1 **Principais efeitos do sistema nervoso autônomo.**

Órgão	Efeito simpático	Tipo de receptor adrenérgico[a]	Efeito parassimpático	Tipo de receptor colinérgico[a]
Coração				
Nó sinusal	Frequência ↑	β_1	Frequência ↓	M_2
Músculo atrial	Força ↑	β_1	Força ↓	M_2
Nó atrioventricular	Automatismo ↑	β_1	Velocidade de condução ↓ Bloqueio atrioventricular	M_2
Músculo ventricular	Automatismo ↑ Força ↑	β_1	Nenhum efeito	M_2
Vasos sanguíneos				
ARTERÍOLAS				
Grandes coronárias	Constrição	$\alpha_1\alpha_2$	Nenhum efeito	–
Pequenas coronárias	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	–
Músculos	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	–
Vísceras, pele, cérebro	Constrição	α_1	Nenhum efeito	–

Tecido erétil	Constrição	α_1	Dilatação	M_3[b]
VEIAS	Constrição	α_1, α_2	Nenhum efeito	–
	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	–
Vísceras				
BRÔNQUIOS				
Musculatura lisa	Sem inervação simpática; há, no entanto, dilatação por efeito da epinefrina circulante	β_2	Constrição	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
TRATO GASTRINTESTINAL				
Musculatura lisa	Motilidade ↓	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Motilidade ↑	M_3
Esfíncteres	Constrição	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Dilatação	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
		–	Secreção de óxido góstrico	M_1
BEXIGA	Relaxamento	α_2	Relaxamento deo esfíncter	M_3
	Constrição do esfíncter	α_1	Relaxamento do esfíncter	M_3
ÚTERO				
Grávido	Contração	α_1	Variável	–

Não grávido	Relaxamento	β_2		
ÓRGÃOS SEXUAIS MASCULINOS	Ejaculação	α_1	Ereção	M_3[b]
Olho				
Pupila	Dilatação	α_1	Constrição	M_3
Músculo ciliar	Relaxamento (leve)	β_2	Contração	M_3
Pele				
Glândulas sudoríparas	Secreção (principalmente colinérgica via receptores M_3)	–	Nenhum efeito	–
Músculos piloeretores	Piloereção	α_1	Nenhum efeito	–
Glândulas salivares	Secreção	α_1, β_1, β_2	Secreção	M_3
Glândulas lacrimais	Nenhum efeito	–	Secreção	M_3
Rim	Secreção de renina	β_1	Nenhum efeito	–
Fígado	Glicogenólise	α_1, β_2	Nenhum efeito	–
	Gliconeogênese			
Tecido adiposo[c]	Lipólise	β_3	Nenhum efeito	–
	Termogênese			
Ilhotas pancreáticas[c]	Secreção de insulina ↓	α_2	Nenhum efeito	–

[a]Os tipos de receptores adrenérgicos e colinérgicos mostrados são descritos mais completamente nos Capítulos 14 e 15. Transmissores químicos diferentes da acetilcolina e norepinefrina contribuem para muitas dessas respostas (ver Tabela 13.2).

[b]Os efeitos vasodilatadores dos receptores M_3 resultam da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais (ver Capítulo 21).

[c]Sem inervação direta. Efeito mediado pela epinefrina circulante liberada pela medula da suprarrenal.

Anatomia básica e fisiologia do sistema nervoso autônomo



Anatomia

- O sistema nervoso autônomo é composto de três divisões: *simpática, parassimpática* e *entérica*
- O padrão básico (dois neurônios) dos sistemas simpático e parassimpático consiste em um neurônio *pré-ganglionar* com o corpo celular no sistema nervoso central (SNC) e um neurônio *pós-ganglionar* com seu corpo celular em um gânglio autônomo
- O sistema parassimpático está conectado ao SNC por meio de:
  - Emergência em nervos cranianos (III, VII, IX, X)
  - Emergência sacral
- Os gânglios parassimpáticos geralmente estão próximos do órgão-alvo ou em seu interior
- A emergência simpática deixa o SNC por raízes espinais torácicas e lombares. Os gânglios simpáticos formam duas cadeias paravertebrais, e há também gânglios na linha média do corpo
- O sistema nervoso entérico consiste em neurônios situados nos plexos intramurais do trato gastrintestinal. Ele recebe estímulos dos sistemas simpático e parassimpático, mas é capaz de agir isoladamente, controlando as funções motoras e secretórias do intestino

Fisiologia

- O sistema autônomo controla a musculatura lisa (visceral e vascular), as secreções exócrinas (e algumas endócrinas), a frequência e a força de contração cardíacas, e certos processos metabólicos (p. ex., a utilização da glicose)
- Os sistemas simpático e parassimpático têm ações antagônicas em algumas situações (p. ex., no controle da frequência cardíaca e sobre a musculatura lisa gastrintestinal), mas não em outras (p. ex., sobre as glândulas salivares e o músculo ciliar)

- A atividade simpática aumenta durante o estresse (resposta de "luta ou fuga"), enquanto a atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso. Sob condições normais, ou seja, quando o organismo não está em situações extremas, ambos os sistemas exercem um controle fisiológico contínuo sobre órgãos específicos.

- Todas as fibras nervosas autonômicas que deixam o SNC liberam acetilcolina, que age nos *receptores nicotínicos* (embora, nos gânglios autônomos, uma pequena parte da estimulação seja resultante da ativação de *receptores muscarínicos*; ver Capítulo 14)
- Todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares liberam acetilcolina, que age nos *receptores muscarínicos*
- Todas as fibras simpáticas pós-ganglionares (com uma exceção importante) liberam norepinefrina, que pode agir sobre *receptores* α ou *β-adrenérgicos* (ver Capítulo 15). A única exceção consiste na inervação simpática das glândulas sudoríparas, em que a transmissão resulta da ação da acetilcolina sobre receptores muscarínicos. Em algumas espécies, mas não em humanos, a vasodilatação no músculo esquelético é produzida por fibras nervosas simpáticas colinérgicas.

A acetilcolina e a norepinefrina são os transmissores autonômicos de maior destaque e são fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica. Contudo, muitos outros mediadores químicos também são liberados pelos neurônios autonômicos (p. 170-173), e sua importância funcional está se tornando cada vez mais clara.

ALGUNS PRINCHPIOS GERAIS DA TRANSMISSГO QUHMICA

Os processos básicos da transmissão química – a liberação de mediadores e sua interação com os receptores situados nas células-alvo – são descritos nos

Capítulos 4 e 3, respectivamente. Neste capítulo, estudaremos algumas características gerais da transmissão química de particular relevância para a farmacologia. Muitos desses princípios aplicam-se também ao SNC e são retomados no Capítulo 38.

MODULAЗГО PRЙ-SINБPTICA

As terminações pré-sinápticas que sintetizam e liberam transmissores em resposta à atividade elétrica na fibra nervosa frequentemente são, elas próprias, sensíveis a substâncias transmissoras e a outras substâncias que podem ser produzidas localmente nos tecidos (para uma revisão sobre esse assunto, ver Boehm e Kubista, 2002). Tais ações pré-sinápticas geralmente têm o efeito de inibir a liberação do transmissor, mas podem exacerbá-la. A Figura 13.3A mostra o efeito inibidor da epinefrina sobre a liberação de acetilcolina (evocada por estimulação elétrica) das terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares do intestino. A liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas vizinhas também pode inibir a liberação de acetilcolina. As terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas frequentemente estão localizadas próximas umas das outras no plexo mioentérico, de modo que os efeitos antagônicos dos sistemas simpático e parassimpático resultam não apenas dos efeitos opostos dos dois transmissores sobre as células do músculo liso, mas também da inibição da liberação de acetilcolina pela norepinefrina que age sobre as terminações nervosas parassimpáticas. Uma situação parecida de inibição pré-sináptica recíproca ocorre no coração, no qual a norepinefrina inibe a liberação de acetilcolina e a acetilcolina também inibe a liberação de norepinefrina. Esses são exemplos de *interações heterotrópicas*, nas quais um neurotransmissor afeta a liberação do outro. No entanto, também ocorrem *interações homotrópicas*, nas quais o transmissor, ligando-se a autorreceptores pré-sinápticos, afeta as terminações nervosas de onde está sendo liberado. Esse tipo de *retroalimentação (feedback) autoinibitória* atua eficientemente nas terminações nervosas noradrenérgicas (Starke *et al*., 1989). A Figura 13.3B mostra que, em camundongos normais, a liberação de norepinefrina sofre aumento modesto quando o número de estímulos aumenta de 1 para 64. Em camundongos transgênicos deficientes de um tipo específico de receptor α_2-adrenérgico pré-sináptico (ver Capítulo 15), a quantidade liberada pela salva

de estímulos mais prolongados é muito maior, apesar de a quantidade liberada por um estímulo isolado não se alterar. Isso ocorre porque, com apenas um ou poucos estímulos, não há oportunidade para que a retroalimentação autoinibitória se desenvolva, enquanto com salvas de estímulos mais longos, a inibição passa a operar eficientemente. Uma retroalimentação autoinibitória semelhante ocorre com muitos transmissores, incluindo acetilcolina e 5-hidroxitriptamina.

Transmissores do sistema nervoso autônomo



- Os principais transmissores são a **acetilcolina** (ACh) e a **norepinefrina**
- Os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos, e a transmissão nos gânglios ocorre através dos receptores nicotínicos da ACh (embora os receptores muscarínicos da ACh também estejam presentes em células pós-ganglionares)
- Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares são colinérgicos, atuando nos receptores muscarínicos de órgãos-alvo
- Os neurônios simpáticos pós-ganglionares são, fundamentalmente, noradrenérgicos, embora alguns sejam colinérgicos (p. ex., glândulas sudoríparas)
- Outros transmissores, além da norepinefrina e acetilcolina (transmissores NANC), também são abundantes no sistema nervoso autônomo. Os principais são o óxido nítrico e o peptídio vasoativo intestinal (parassimpático), o ATP e o neuropeptídio Y (simpático). Há também a participação de outros mediadores, tais como 5-hidroxitriptamina, GABA e dopamina
- A cotransmissão é um fenômeno geral.

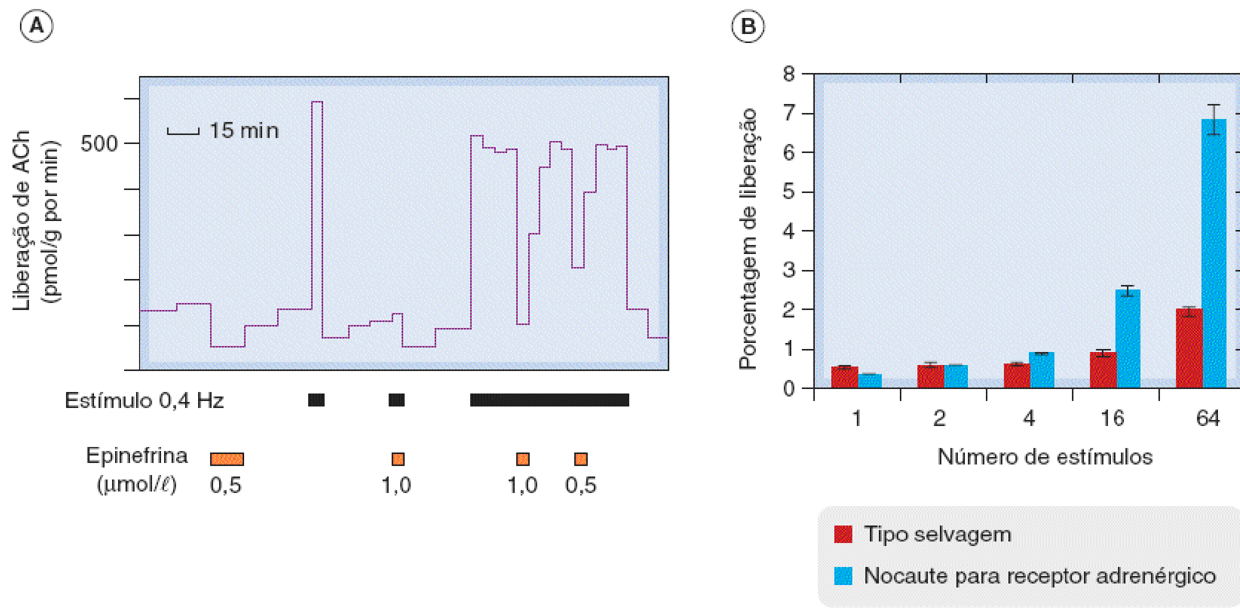


Figura 13.3 **Exemplos de inibição pré-sináptica. A.** Efeito inibitório da epinefrina sobre a liberação da acetilcolina (ACh) de nervos pós-ganglionares parassimpáticos do íleo de cobaia. Os nervos intramurais foram estimulados eletricamente nos pontos indicados, e a ACh liberada no líquido do banho foi determinada por bioensaio. A epinefrina inibe eficientemente a liberação de ACh. **B.** Liberação de norepinefrina de fatias do hipocampo de camundongo em resposta a salvas de estímulos elétricos. As *barras azuis* representam camundongos normais (tipo selvagem). As *barras vermelhas* mostram camundongos "nocaute" para o receptor α_2-adrenérgico (*i. e.*, que não contêm esse receptor). A falta de autoinibição pré-sináptica nesses animais acarreta grande aumento na liberação com uma salva prolongada de estímulos, mas não afeta a liberação com menos de quatro estímulos, porque a autoinibição demora alguns segundos para ocorrer. Este exemplo é retirado de um estudo com nervos noradrenérgicos cerebrais, mas foram feitas descobertas semelhantes em nervos simpáticos. (Painel [**A**] de Vizi, E.S., 1979. Prog. Neurobiol. 12, 181. Painel [**B**] redesenhado de Trendelenburg *et al*., 2001. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 364, 117-130.)

Tanto no sistema noradrenérgico quanto no colinérgico, os autorreceptores pré-sinápticos são farmacologicamente distintos dos receptores pós-sinápticos (Figura 13.4 e ver Capítulos 14 e 15), e existem fármacos que agem seletivamente, como agonistas ou antagonistas, sobre os receptores pré ou pós-sinápticos.

As terminações nervosas colinérgicas e noradrenérgicas respondem não apenas à acetilcolina e à norepinefrina, conforme descrito anteriormente, mas também a outras substâncias que são liberadas como cotransmissores, como o ATP e o neuropeptídio Y (NPY), ou derivadas de outras fontes, que incluem óxido nítrico, prostaglandinas, adenosina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, ácido γ-aminobutírico (GABA), peptídios opioides, endocanabinoides e muitas outras substâncias. A descrição do sistema nervoso autônomo, representada na Figura 13.2, é, sem dúvida, uma supersimplificação. A Figura 13.4 mostra algumas das principais interações pré-sinápticas que ocorrem entre neurônios autônomos e traz um resumo das numerosas influências químicas que regulam a liberação dos transmissores dos neurônios noradrenérgicos.

Os receptores pré-sinápticos regulam a liberação dos transmissores, principalmente influindo na entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa (ver Capítulo 4), mas também por outros mecanismos (Kubista e Boehm, 2006). A maioria dos receptores pré-sinápticos é do tipo acoplado à proteína G (ver Capítulo 3), que controla a função dos canais de cálcio e de potássio por meio de uma interação direta das proteínas G com os canais ou por meio de segundos mensageiros que regulam o estado de fosforilação das proteínas dos canais. A liberação de transmissores é inibida quando a abertura dos canais de cálcio é inibida, ou quando a abertura dos canais de potássio é aumentada (ver Capítulo 4); em muitos casos, ambos os mecanismos operam simultaneamente. Também ocorre regulação pré-sináptica por intermédio de receptores ligados diretamente aos canais iônicos (receptores ionotrópicos; ver Capítulo 3) e não de receptores ligados às proteínas G (Dorostkar e Boehm, 2008). Os receptores nicotínicos para a acetilcolina (nAChRs) são particularmente importantes nesse aspecto. Eles podem facilitar ou inibir a liberação de outros transmissores, como o glutamato (ver Capítulo 39), e a maioria dos receptores nicotínicos para a ACh expressos no SNC tem localização pré-sináptica. Outro exemplo é o receptor $GABA_A$, cuja ação

consiste em inibir a liberação de transmissores (ver Capítulos 4 e 38). Outros receptores ionotrópicos, como aqueles ativados pelo ATP e pela 5-hidroxitriptamina (ver Capítulos 16, 17 e 40), podem ter efeitos semelhantes sobre a liberação de transmissores.

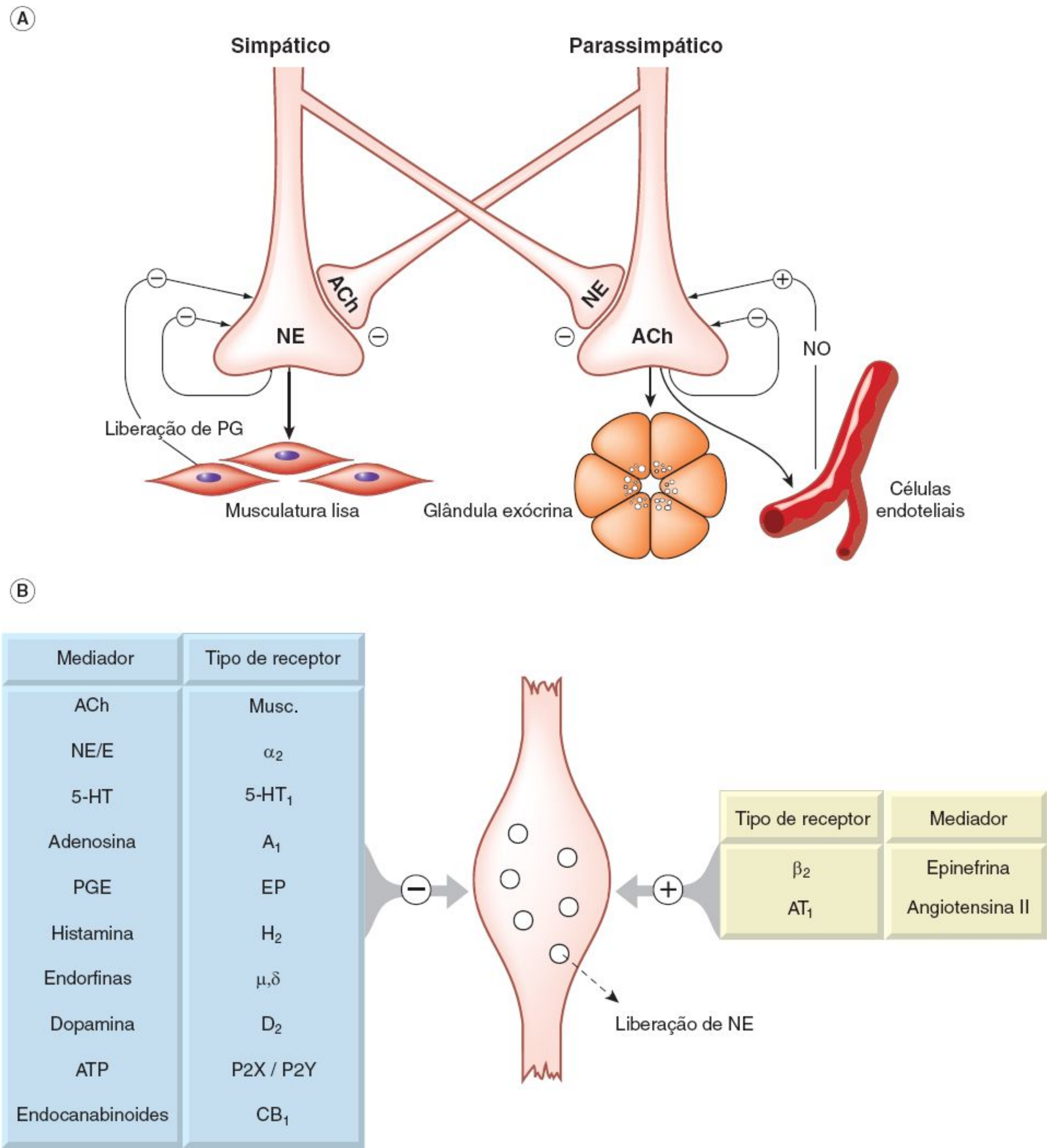


Figura 13.4 Regulação pré-sináptica da liberação de transmissores das terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas. A. Interações homotrópicas e heterotrópicas postuladas entre nervos simpáticos e parassimpáticos. **B.** Algumas influências inibitórias e facilitatórias conhecidas sobre a liberação da norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *ACh*, acetilcolina; *NE*, norepinefrina; *NO*, óxido nítrico; *NPY*, neuropeptídio Y; *PG*, prostaglandina; *PGE*, prostaglandina E.

MODULAЗГО PYS-SINБPTICA

Os mediadores químicos agem com frequência sobre estruturas pós-sinápticas, que incluem neurônios, células da musculatura lisa, células do músculo cardíaco e assim por diante, de tal modo que há alteração na excitabilidade ou no padrão de descarga espontânea dessas estruturas. Em muitos casos, como na modulação pré-sináptica, isso é causado por alterações no funcionamento dos canais de cálcio e/ou potássio. Alguns exemplos são os seguintes:

- O efeito excitatório lento produzido por diversos mediadores, que incluem acetilcolina e peptídios como a **substância P** (ver Capítulo 19), resulta principalmente de uma diminuição da permeabilidade ao K^+. Inversamente, o efeito inibitório de vários peptídios opioides no intestino decorre principalmente de aumento da permeabilidade ao K^+

Neuromodulação e interações pré-sinápticas 

- Além de atuarem diretamente como neurotransmissores, os mediadores químicos são capazes de regular:
  - A liberação pré-sináptica de transmissores
  - A excitabilidade neuronal
- Ambos são exemplos de *neuromodulação* e geralmente envolvem a regulação de canais iônicos da membrana por meio de segundos mensageiros
- Os receptores pré-sinápticos podem inibir ou aumentar a liberação de um neurotransmissor, sendo a inibição a mais importante
- Os *autorreceptores pré-sinápticos* inibitórios estão presentes em neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, fazendo com que cada transmissor iniba sua própria liberação (*retroalimentação autoinibitória*)
- Muitos mediadores endógenos (p. ex., GABA, prostaglandinas, opioides e outros peptídios), bem como os próprios transmissores, exercem um controle pré-sináptico (principalmente inibitório) sobre a liberação do transmissor autonômico.

- O **neuropeptídio Y** (**NPY**), que é liberado como cotransmissor juntamente com a norepinefrina em muitas terminações nervosas simpáticas, aumenta o efeito vasoconstritor da norepinefrina e, assim, facilita enormemente a transmissão.

Os efeitos pré e pós-sinápticos abordados anteriormente são frequentemente descritos como *neuromodulação*, porque o mediador age aumentando ou diminuindo a eficácia da transmissão sináptica sem, contudo, participar diretamente como transmissor. Muitos neuropeptídios, por exemplo, afetam os canais iônicos de membrana, de modo a aumentar ou diminuir a excitabilidade e, assim, controlam o padrão de descarga da célula. Embora seja imprecisamente definida, a neuromodulação, de modo geral, envolve processos mais lentos (que demoram de segundos a dias) que a

neurotransmissão (que ocorre em milissegundos), e opera por meio de cascatas de mensageiros intracelulares (ver Capítulo 3) e não diretamente sobre canais iônicos controlados por ligantes.

OUTROS TRANSMISSORES ALЙM DA ACETILCOLINA E DA NOREPINEFRINA

Como mencionado anteriormente, a acetilcolina e a norepinefrina não são os únicos transmissores autonômicos. A constatação desse fato um tanto desalentador foi feita há muitos anos, quando se observou que a transmissão autônoma em muitos órgãos não podia ser completamente bloqueada por fármacos que abolem as respostas a esses transmissores. A medíocre, mas persistente, expressão transmissão *não adrenérgica não colinérgica* (NANC) foi então cunhada. Posteriormente, métodos de fluorescência e imunocitoquímica mostraram que os neurônios, inclusive os autônomos, contêm muitos transmissores potenciais, frequentemente vários em uma mesma célula. Os compostos agora conhecidos que atuam como transmissores NANC incluem ATP, peptídio intestinal vasoativo (VIP), NPY e óxido nítrico (Figura 13.5 e Tabela 13.2), que agem nas terminações nervosas pós-ganglionares, bem como a substância P, a 5-hidroxitriptamina, o GABA e a dopamina, que desempenham certas funções na transmissão ganglionar (para uma revisão abrangente do assunto, ver Lundberg, 1996).

COTRANSMISSГO

É regra, e não exceção, o fato de os neurônios liberarem mais de um transmissor ou modulador (Lundberg, 1996), cada qual interagindo com receptores específicos e produzindo efeitos, frequentemente tanto pré como pós-sinápticos. A Figura 13.5 mostra um exemplo de cotransmissão realizada pelo par norepinefrina/ATP nas terminações nervosas simpáticas, e os exemplos e mecanismos mais bem estudados aparecem resumidos na Tabela 13.2 e nas Figuras 13.6 e 13.7.

Alguém poderia perguntar: qual é a vantagem funcional da cotransmissão quando comparada com a transmissão realizada por apenas um transmissor que age sobre vários receptores diferentes? As possíveis vantagens são:

- Um constituinte do coquetel (p. ex., um peptídio) pode ser removido ou inativado mais lentamente que outro (p. ex., uma monoamina) e, como consequência, pode atingir alvos mais distantes do local de liberação e produzir efeitos mais duradouros. Este parece ser o caso, por exemplo, da acetilcolina e do hormônio liberador de gonadotrofinas em gânglios simpáticos
- O equilíbrio entre os transmissores liberados pode variar sob diferentes condições. Em terminações nervosas simpáticas, por exemplo, em que a norepinefrina e o NPY são armazenados em vesículas separadas, o NPY é liberado preferencialmente em frequências de estimulação altas, de modo que a liberação distinta de um ou outro mediador pode resultar de uma variação no padrão de descarga. Também são possíveis efeitos diferenciais dos moduladores pré-sinápticos; por exemplo, a ativação de receptores β-adrenérgicos inibe a liberação de ATP, ao mesmo tempo que aumenta a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas.

TЙRMINO DA AЗГO DOS TRANSMISSORES

Além da variedade peptidérgica (ver Capítulo 19), as sinapses de transmissão química invariavelmente incorporam um mecanismo para o rápido processamento do transmissor liberado, de modo que sua ação seja breve e localizada. Nas sinapses colinérgicas (ver Capítulo 14), a acetilcolina liberada é rapidamente inativada na fenda sináptica pela *acetilcolinesterase.* Na maioria dos demais casos (Figura 13.8), a ação do transmissor é finalizada pela sua captura ativa realizada pelo neurônio pré-sináptico ou por células de suporte, como a glia. Tal captura depende de proteínas transportadoras (ver Capítulo 4), sendo cada uma específica para determinado transmissor. A principal classe (cotransportadores Na^+-Cl^-), em que tanto sua estrutura molecular quanto sua função são bem conhecidas (Torres *et al*., 2003; Gether *et al*., 2006), consiste em uma família de proteínas de membrana, cada uma com 12 hélices transmembrana.

Diferentes membros da família apresentam seletividade para um dos principais transmissores monoaminados (p. ex., o transportador de norepinefrina, NET; o transportador de serotonina, SERT, que transporta 5-hidroxitriptamina; e o transportador de dopamina, DAT) (Manepalli *et al*., 2012). Esses transportadores são importantes alvos para fármacos psicoativos, especialmente os antidepressivos (ver Capítulo 48), fármacos ansiolíticos (ver Capítulo 45) e estimulantes (ver Capítulo 49). Os transportadores de glicina e GABA pertencem à mesma família.

Os transportadores vesiculares (ver Capítulo 4), que preenchem vesículas sinápticas com moléculas de transmissor, estão intimamente relacionados com os transportadores da membrana plasmática. Estes últimos, em geral, agem como cotransportadores de Na^+, Cl^- e moléculas de transmissores, e é o movimento do Na^+ para dentro da célula, a favor de seu gradiente, que fornece a energia necessária para o movimento do transmissor para dentro da célula, contra o gradiente. O transporte simultâneo de íons e transmissores indica que o processo produz uma corrente resultante através da membrana, que pode ser medida diretamente e utilizada para monitorar o processo de transporte. Mecanismos muito semelhantes são responsáveis por outros processos fisiológicos de transporte, tais como a captação da glicose (ver Capítulo 32) e o transporte de aminoácidos nos túbulos renais. Pelo fato de o gradiente eletroquímico do sódio determinar o transporte das moléculas do transmissor para dentro da célula, uma redução desse gradiente pode diminuir ou até mesmo inverter o fluxo do transmissor. Em condições fisiológicas, esse fato provavelmente não é importante; no entanto, quando as terminações nervosas estão despolarizadas ou anormalmente sobrecarregadas com sódio (p. ex., em condições isquêmicas) a liberação não vesicular de transmissor resultante (e a inibição do mecanismo normal de captura sináptica) pode desempenhar papel significativo nos efeitos da isquemia sobre tecidos como coração e cérebro (ver Capítulos 22 e 41). Estudos com camundongos transgênicos "nocautes" (Torres *et al*., 2003) mostram que as reservas de transmissor disponível para liberação encontram-se substancialmente depletadas nos animais desprovidos do transportador de membrana, evidenciando que a síntese do transmissor é incapaz de manter o armazenamento quando o mecanismo de captura está desativado. Tal como para os receptores (ver Capítulo 3), nos humanos

existem muitos polimorfismos genéticos dos genes de transportadores, estando associados a várias doenças neurológicas, cardiovasculares e psiquiátricas, fornecendo informação sobre as suas etiologias e explicando a diferente resposta aos fármacos (Reynolds *et al*., 2014).

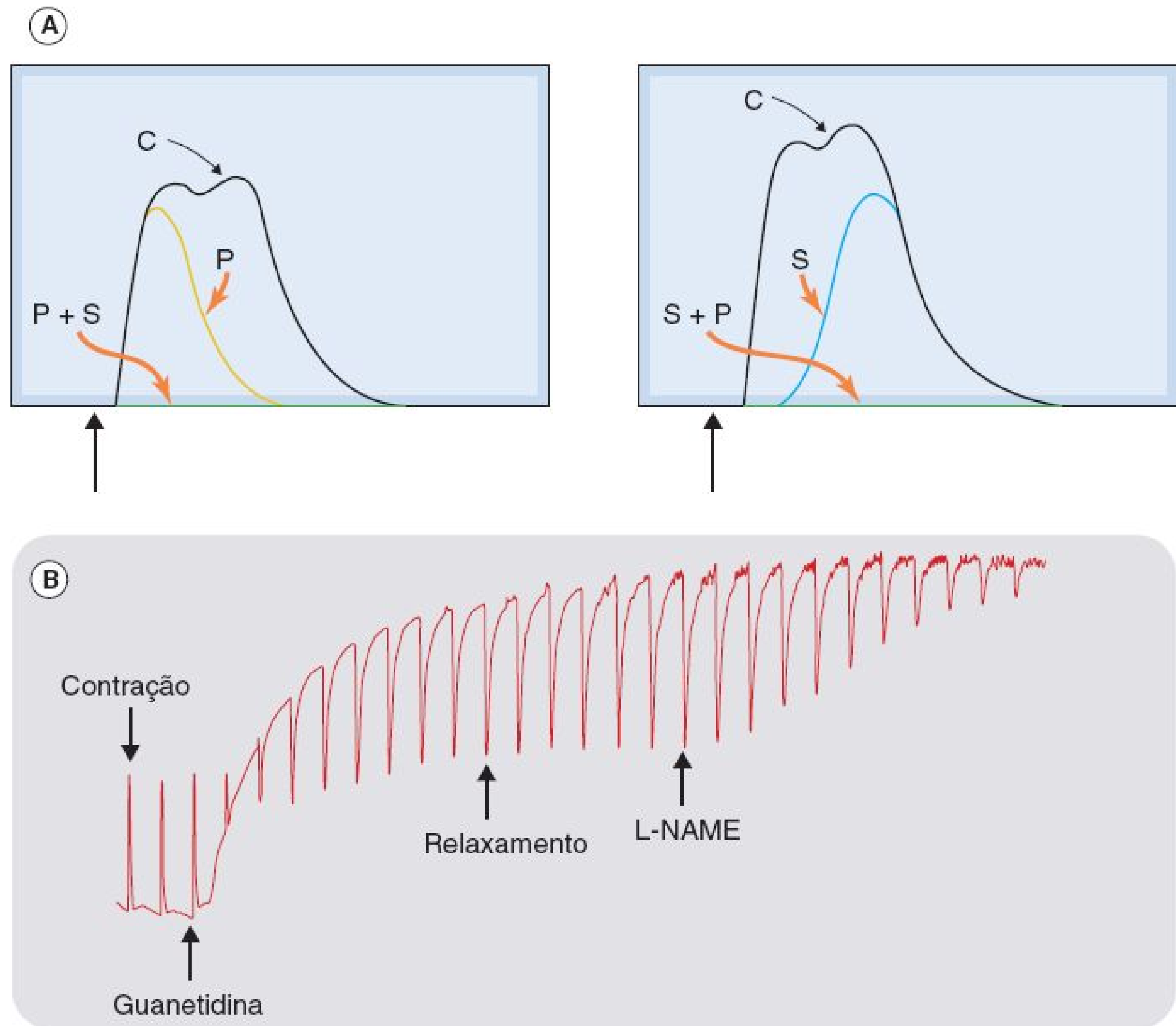


Figura 13.5 **ATP e óxido nítrico como neurotransmissores. A.** A norepinefrina e o ATP são cotransmissores liberados pelos mesmos nervos no canal deferente do porquinho-da-índia. A figura mostra as contrações do tecido em resposta a um estímulo elétrico isolado que provoca a excitação de terminações nervosas simpáticas. Na ausência de fármacos bloqueadores, é produzida uma resposta com dois picos (*C*). O primeiro pico é abolido de modo

seletivo pelo antagonista do ATP, a suramina (*S*), enquanto o segundo é bloqueado pelo antagonista do receptor α1-adrenérgico, prazosina (*P*). A resposta é totalmente eliminada quando os dois fármacos estão presentes. **B.** A norepinefrina e o óxido nítrico são neurotransmissores no músculo anococcígeo do rato e provavelmente são liberados por nervos diferentes. Os nervos que inervam o músculo foram estimulados com breves impulsos sequenciais. Inicialmente, a estimulação nervosa evocou contrações rápidas por meio da liberação de norepinefrina. A aplicação de guanetidina bloqueou a liberação de norepinefrina evocada pelo estímulo e elevou a preparação, revelando relaxamentos evocados pelo nervo que foram bloqueados pelo L-NAME, um inibidor da síntese de óxido nítrico. (Painel [**A**] reproduzido com a permissão de von Kugelglen, I., Starke, K., 1991. Trends Pharmacol. Sci. 12, 319–324; os dados do painel [**B**] são de uma aula prática dos estudantes da Glasgow Caledonian University, cortesia de A. Corbett.)

Como veremos nos capítulos subsequentes, tanto a membrana plasmática quanto os transportadores vesiculares são alvos para muitos fármacos. Definir o papel fisiológico e as propriedades farmacológicas dessas moléculas tem sido o foco de muitas investigações.

HIPERSENSIBILIDADE POR DESNERVA3ГО

Sabe-se, sobretudo pelos trabalhos de Cannon sobre o sistema simpático, que quando um nervo é cortado e ocorre degeneração dos seus terminais, as estruturas supridas por ele ficam hipersensíveis à substância transmissora liberada pelos terminais. Desse modo, o músculo esquelético, que normalmente responde à acetilcolina somente se esta for administrada em uma dose elevada diretamente na circulação arterial, após a desnervação irá responder contraindo-se na presença de quantidades muito menores. Outros órgãos, como as glândulas salivares e os vasos sanguíneos, mostram resposta semelhante de hipersensibilidade à acetilcolina e à norepinefrina quando os nervos pós-ganglionares degeneram, existindo evidência de que as vias no SNC sofrem do mesmo fenômeno.



Tabela 13.2 **Exemplos de transmissores e cotransmissores não adrenérgicos, não colinérgicos no sistema nervoso periférico.**

Transmissor	Localização	Função
Não peptídicos		
ATP	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Despolarização/contração rápidas de células da musculatura lisa (p. ex., vasos sanguíneos, canal deferente)
GABA, 5-HT	Neurônios entéricos	Reflexo peristáltico
Dopamina	Alguns neurônios simpáticos (p. ex., rim)	Vasodilatação
Óxido nítrico	Nervos pélvicos	Ereção
	Nervos gástricos	Esvaziamento gástrico
Peptídicos		
Neuropeptídio Y	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Facilita a ação constritora da norepinefrina; inibe a liberação de norepinefrina (p. ex., vasos sanguíneos)
VIP	Nervos parassimpáticos para as glândulas salivares	Vasodilatação; cotransmissor com a acetilcolina
	Inervação NANC da musculatura lisa das vias respiratórias	Broncodilatação
Hormônio liberador de gonadotrofina	Gânglios simpáticos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Substância P	Gânglios simpáticos, neurônios entéricos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Peptídio relacionado com	Neurônios sensitivos não mielinizados	Vasodilatação; extravasamento vascular; inflamação neurogênica

gene da calcitonina
5-HT, 5-hidroxitriptamina; *ATP*, adenosina trifosfato; *GABA*, ácido gama-aminobutírico; *NANC*, não noradrenérgico, não colinérgico; *VIP*, peptídio intestinal vasoativo (do inglês, *vasoactive intestinal peptide*).

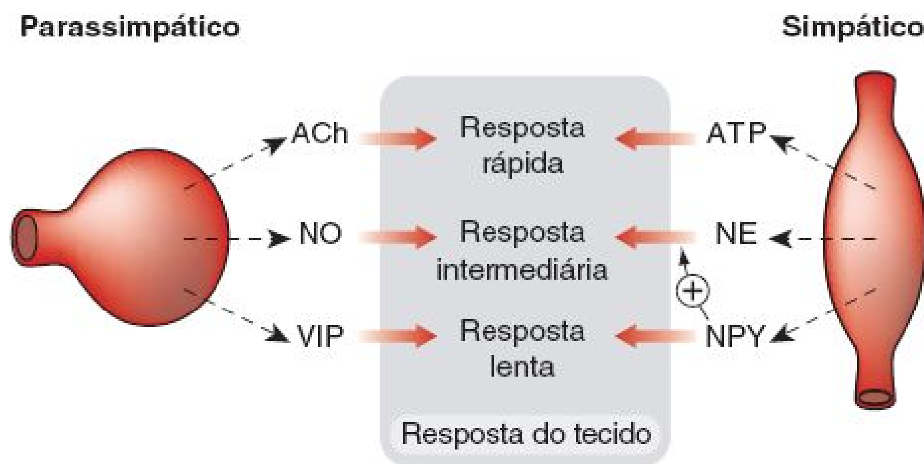


Figura 13.6 **Principais cotransmissores em neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos.** Os diferentes mediadores geralmente fazem com que o órgão-alvo produza respostas rápidas, intermediárias ou lentas. *ACh*, acetilcolina; *ATP*, adenosina trifosfato; *NE*, norepinefrina; *NO*, óxido nítrico; *NPY*, neuropeptídio Y; *VIP*, peptídio intestinal vasoativo.

▼ Vários mecanismos contribuem para a hipersensibilidade por desnervação, sendo que a extensão e os mecanismos desse fenômeno variam de órgão para órgão. Os mecanismos identificados incluem os seguintes (Luis e Noel, 2009).

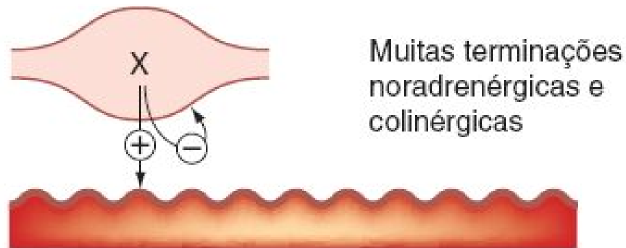
- *Proliferação de receptores*. Particularmente acentuada no músculo esquelético, no qual o número de receptores de acetilcolina aumenta 20 vezes ou mais após a desnervação; os receptores, normalmente localizados na placa motora das fibras (ver Capítulo 14), espalham-se por toda a superfície.

Em outros lugares, os aumentos no número de receptores são muito menores ou completamente ausentes

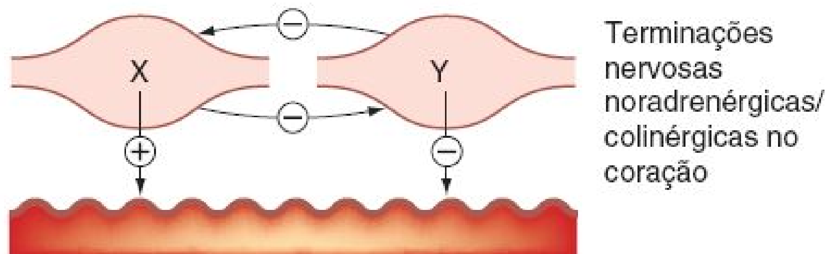
- *Perda de mecanismos para a remoção de transmissores.* Nas sinapses noradrenérgicas, a perda da recaptação neuronal de norepinefrina (ver Capítulo 15) contribui substancialmente para a hipersensibilidade por desnervação. Nas sinapses colinérgicas, ocorre perda parcial de colinesterases (ver Capítulo 14)
- *Aumento da responsividade pós-juncional.* As células musculares lisas ficam parcialmente despolarizadas e hiperexcitáveis após a desnervação (em parte devido a uma redução da atividade Na^+-K^+-ATPase; ver Capítulo 4), e esse fenômeno contribui consideravelmente para a sua hipersensibilidade. Também pode ocorrer aumento da sinalização mediada pelo Ca^{2+}, resultando em aumento do acoplamento excitação-contração.

Pode ocorrer hipersensibilidade, mas é menos acentuada, quando a transmissão é interrompida por outros processos além da secção de nervo. O bloqueio farmacológico da transmissão ganglionar, por exemplo, se sustentado durante alguns dias, provoca algum grau de hipersensibilidade dos órgãos-alvo. O bloqueio prolongado dos receptores pós-sinápticos também provoca a proliferação dos receptores, tornando as células hipersensíveis quando o agente inibidor é removido. Fenômenos como estes são importantes no SNC, em que a hipersensibilidade pode provocar efeitos de "rebote" quando fármacos que prejudicam a transmissão sináptica são administrados durante algum tempo e posteriormente descontinuados.

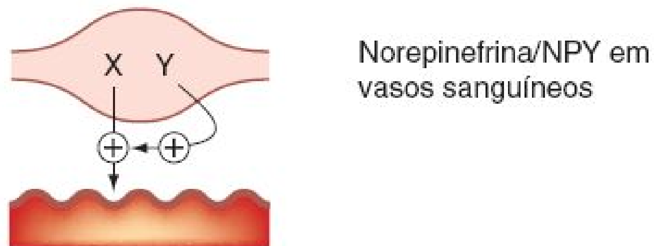
(A) Inibição pré-sináptica

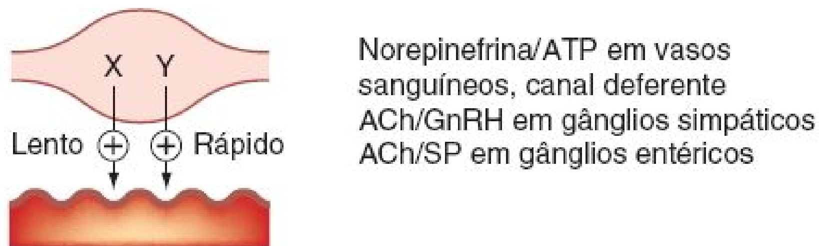


(B) Inibição pré-sináptica heterotrópica



(C) Sinergismo pós-sináptico





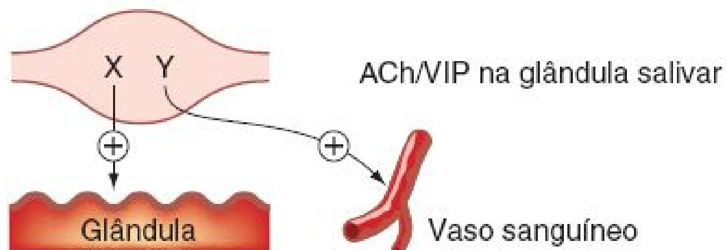


Figura 13.7 Cotransmissão e neuromodulação – alguns exemplos. A. Inibição pré-sináptica. **B.** Inibição pré-sináptica heterotrópica. **C.** Sinergismo pós-sináptico. *ACh*, acetilcolina; *ATP*, adenosina trifosfato; *GnRH*, hormônio liberador de gonadotrofinas (hormônio liberador do hormônio luteinizante); *NPY*, neuropeptídio Y; *SP*, substância P; *VIP*, peptídio intestinal vasoativo.

ETAPAS BБSICAS DA TRANSMISSГO NEUROQUHMICA | LOCAIS DE AЗГO DOS FБRMACOS

A Figura 13.8 traz um resumo dos principais processos que ocorrem em uma sinapse com transmissão química clássica, e fornece uma base útil para a compreensão das ações de muitas classes diferentes de fármacos, discutidas em outros capítulos, que atuam facilitando ou bloqueando a transmissão neuroquímica.

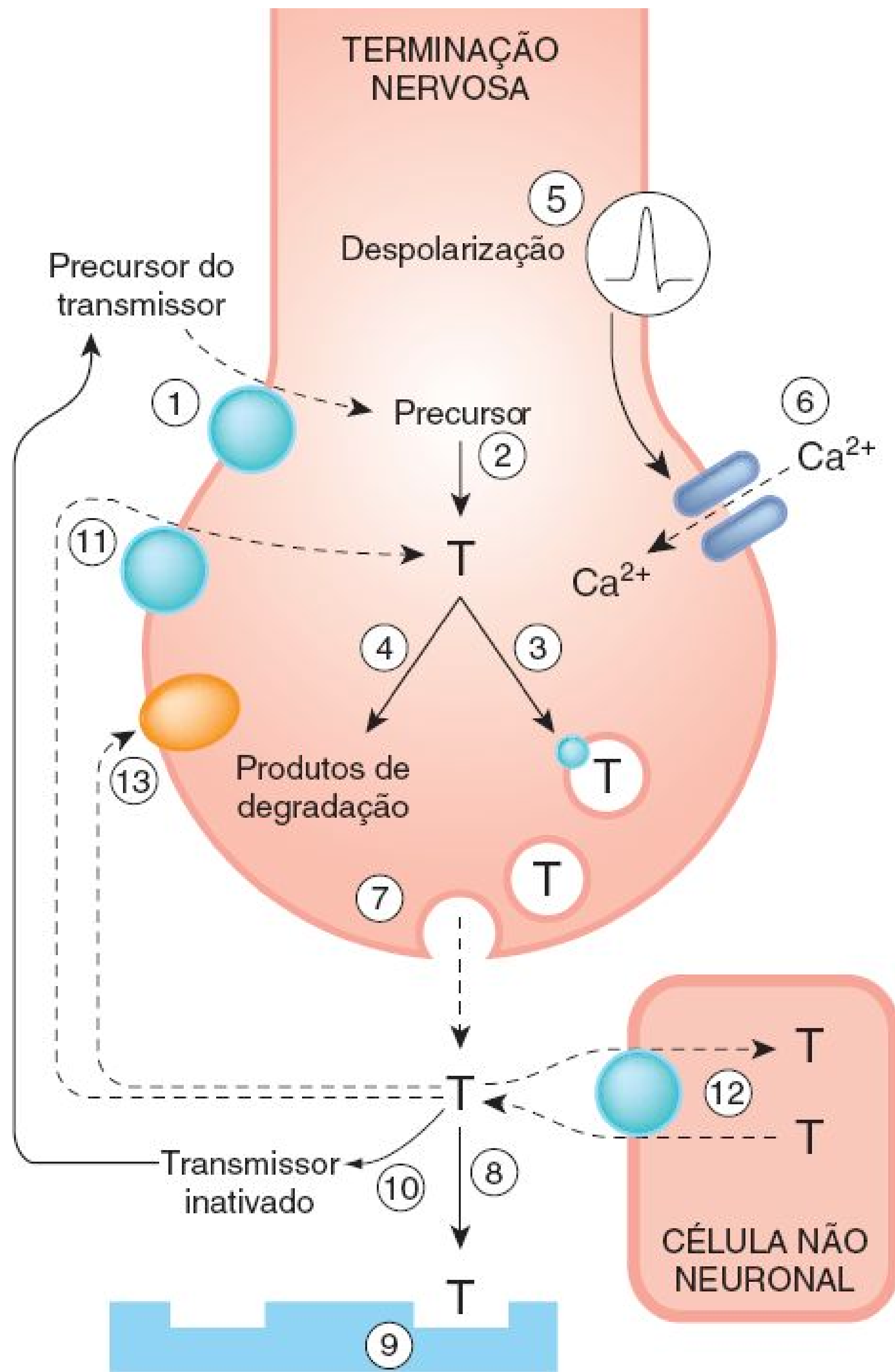


Figura 13.8 Principais processos envolvidos na síntese, no armazenamento e na liberação de transmissores aminados e aminoácidos. *1*, Captação de precursores; *2*, síntese do transmissor; *3*, captação/transporte do transmissor para vesículas; *4*, degradação do transmissor excedente; *5*, despolarização por

potencial de ação propagado; *6*, influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização; *7*, liberação do transmissor por exocitose; *8*, difusão até a membrana pós-sináptica; *9*, interação com receptores pós-sinápticos; *10*, inativação do transmissor; *11*, captura do transmissor ou dos produtos de degradação por terminações nervosas; *12*, captação e liberação do transmissor por células não neuronais; e *13*, interação com receptores pré-sinápticos. Os transportadores (*11 e 12*) são capazes de liberar o transmissor sob certas condições, operando na direção contrária. Esses processos estão bem caracterizados para muitos transmissores (p. ex., acetilcolina, monoaminas, aminoácidos, ATP). Os mediadores peptídicos (ver Capítulo 18) são diferentes, pois podem ser sintetizados e armazenados no corpo celular, e não nas terminações.

Todas as etapas mostradas na Figura 13.8 (com exceção da difusão dos transmissores, etapa 8) podem ser influenciadas por fármacos. Por exemplo, as enzimas envolvidas na síntese ou na inativação de um transmissor podem ser inibidas, assim como os sistemas de transporte responsáveis pela captação neuronal e vesicular do transmissor ou de seu precursor. As ações da maioria dos fármacos que agem sobre os sistemas nervosos periférico (ver Capítulos 14 e 15) e central encaixam-se nesse esquema geral.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referências gerais

Bacq, Z.M., 1975. Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch. Pergamon Press, Oxford. (*Relato dinâmico da história da descoberta da transmissão química*)

Burnstock, G., 2009. Autonomic neurotransmission: 60 years since Sir Henry Dale. Ann. Rev. Pharmacol. 49, 1–30. (*Conjunto elegante e bem ilustrado de muitos dos tópicos discutidos neste capítulo. Reco-mendado*)

Furness, J.B., Callaghan, B.P., Rivera, L.R., Cho, H.J., 2014. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. Adv. Exp. Med. Biol. 817, 39–71. (*Excelente revisão da anatomia e fisiologia do sistema nervoso entérico*)

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Excelente relato geral sobre muitos aspectos da neurofarmacologia*)

Luis, E.M.Q., Noel, F., 2009. Mechanisms of adaptive supersensitivity in vas deferens. Auton. Neurosci. 146, 38–46. (*Resume os mecanismos que contribuem para a supersensibilidade por desnervação em um órgão típico fornecido pelo sistema nervoso simpático*)

Robertson, D.W., Biaggioni, I., Burnstock, G., Low, P.A., Paton, J.F.R. (Eds.), 2012. Primer on the Autonomic Nervous System, third ed. Academic Press, London. (*Um livro excelente e de fácil compreensão em todos os aspectos, incluindo farmacológicos, do sistema nervoso autônomo. Apesar do título, não é um texto "elementar"*)

Valenstein, E.S., 2005. The War of the Soups and the Sparks. Columbia University Press, New York. (*Relato instrutivo e de fácil leitura sobre as origens da teoria da transmissão química*)

Modulação pré-sináptica

Boehm, S., Kubista, H., 2002. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic receptors. Pharm. Rev. 54, 43–99. (*Uma revisão abrangente da modulação pré-sináptica, com foco nos neurônios simpáticos, embora os mecanismos sejam amplamente distribuídos*)

Dorostkar, M.M., Boehm, S., 2008. Presynaptic ionotropic receptors. Handb. Exp. Pharmacol. 184, 479–527. (*Revisão de como os receptores pré-sinápticos ionotrópicos alteram a liberação de transmissores*)

Kubista, H., Boehm, S., 2006. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. Pharm. Ther. 112, 213–242. (*Descreve a grande variedade de mecanismos por meio dos quais os receptores pré-sinápticos afetam a liberação de transmissores*)

Starke, K., Gothert, M., Kilbinger, H., 1989. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol. Rev. 69, 864–989. (*Artigo de revisão abrangente*)

Cotransmissão

Lundberg, J.M., 1996. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol. Rev. 48, 114–192. (*Artigo de revisão informativo e detalhado*)

Transportadores

Gether, U., Andersen, P.H., Larsson, O.M., et al., 2006. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. Trends Pharmacol. Sci. 27, 375–383. (*Artigo de revisão curto e útil*)

Manepalli, S., Surratt, C.K., Madura, J.D., Nolan, T.L., 2012. Monoamine transporter structure, function, dynamics, and drug discovery: a computational perspective. AAPS J. 14, 820–831. (*Revisão complexa concentrando-se na modelagem molecular do substrato e nas interações farmacológicas com os transportadores monoamina*)

Reynolds, G.P., McGowan, O.O., Dalton, C.F., 2014. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. Br. J. Clin. Pharmacol. 77, 654–672. (*Revisão do papel dos polimorfismos nos transportadores membranares na alteração das respostas aos fármacos*)

Torres, G.E., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nat. Rev. Neurosci. 4, 13–25. (*Descreve os aspectos moleculares, fisiológicos e farmacológicos dos transportadores*)

Transmissão Colinérgica 14

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo trata principalmente da transmissão colinérgica na periferia e dos modos pelos quais os fármacos a afetam. Descrevemos aqui os diferentes tipos de receptores da acetilcolina (ACh) e suas funções, bem como a síntese e a liberação de ACh. Este capítulo traz uma descrição dos fármacos que agem sobre os receptores da ACh, muitos dos quais apresentam usos clínicos. Os mecanismos colinérgicos do sistema nervoso central (SNC) e sua importância para a demência são discutidos nos Capítulos 40 e 41.

A3XES MUSCARHNICAS E NICOTHNICAS DA ACETILCOLINA

▼ A descoberta da ação farmacológica da ACh surgiu, paradoxalmente, de um trabalho com as glândulas suprarrenais, cujos extratos eram conhecidos por produzir elevação da pressão arterial graças à presença da epinefrina. Em 1900, Reid Hunt constatou que, após a epinefrina ter sido removida de tais extratos, eles produziam queda da pressão arterial, em vez de elevação. Hunt atribuiu essa queda à presença de colina; posteriormente, no entanto, concluiu que o responsável deveria ser um derivado da colina, mais potente. Juntamente com Taveau, ele testou vários derivados da colina e descobriu que a ACh tem ação redutora da pressão arterial de coelhos cerca de 100.000 vezes mais potente que a colina. Naquela época, o papel fisiológico da ACh não era evidente e, consequentemente, ela

permaneceu como uma curiosidade farmacológica, até que, nos anos 1930, Loewi, Dale *et al.* descobriram seu papel como transmissor.

Em 1914, ao analisar as ações farmacológicas da ACh, Dale distinguiu dois tipos de atividade, que ele designou como *muscarínica* e *nicotínica*, porque mimetizavam, respectivamente, os efeitos da **muscarina**, o princípio ativo do cogumelo venenoso *Amanita muscaria*, e da **nicotina**. As ações muscarínicas assemelham-se muito aos efeitos da estimulação parassimpática (ver Tabela 13.1). Após bloqueio dos efeitos muscarínicos pela **atropina**, doses maiores de ACh produzem os efeitos da nicotina, que incluem:

- Estimulação de todos os gânglios autônomos
- Estimulação da musculatura voluntária
- Secreção de epinefrina pela medula das suprarrenais.

A Figura 14.1 ilustra as ações muscarínicas e nicotínicas da ACh. Doses pequenas e médias de ACh produzem queda transitória da pressão arterial resultante de vasodilatação arteriolar e redução da frequência cardíaca – efeitos muscarínicos que são abolidos pela atropina. Uma dose grande de ACh, administrada após a atropina, produz efeitos nicotínicos: uma elevação inicial da pressão arterial, decorrente da estimulação dos gânglios simpáticos e consequente vasoconstrição, e uma segunda elevação dessa pressão, resultante da secreção de epinefrina.

A classificação farmacológica de Dale apresenta uma correspondência estreita com as principais funções fisiológicas da ACh no organismo. As ações muscarínicas correspondem àquelas da ACh liberada nas terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas, com duas exceções importantes:

1. A ACh provoca vasodilatação generalizada, embora a maioria dos vasos sanguíneos não tenha inervação parassimpática. Este é um efeito indireto: a ACh (assim como muitos outros mediadores) age sobre as células endoteliais dos vasos, promovendo a liberação de **óxido nítrico** (ver Capítulo 21), que relaxa o músculo liso. A função fisiológica desse fenômeno não é clara, uma vez que a ACh geralmente não está presente no sangue circulante.
2. A ACh provoca secreção das glândulas sudoríparas, que são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático (ver Tabela 13.1).

As ações nicotínicas correspondem às ações da ACh sobre os gânglios autônomos dos sistemas simpático e parassimpático, sobre a placa terminal do músculo voluntário e sobre as células secretoras da medula da suprarrenal.

RECEPTORES DA ACETILCOLINA

Embora o próprio Dale tenha rejeitado o conceito de receptores como sofisma em vez de ciência, sua classificação funcional forneceu a base para a distinção dos receptores muscarínicos e nicotínicos, as duas principais classes de receptores ACh (ver Capítulo 3 e Southan *et al*., 2016). Vários fármacos importantes têm como alvo esses receptores e, apesar da sua longa e ilustre história, os recentes avanços continuam a abrir novas oportunidades para o desenvolvimento de fármacos no campo muscarínico (Kruse *et al*., 2014; Carruthers *et al*., 2015) e no campo nicotínico (Dinely *et al*., 2015).

RECEPTORES NICOTHNICOS

Os receptores nicotínicos da ACh podem ser divididos em três classes principais: musculares, ganglionares e do SNC. A Tabela 14.1 traz um resumo da composição das subunidades de cada classe. Os receptores musculares estão confinados à junção neuromuscular esquelética; os receptores ganglionares são responsáveis pela transmissão rápida nos gânglios simpáticos e parassimpáticos; e os receptores do tipo SNC estão espalhados por todo o cérebro e são heterogêneos com respeito à sua composição molecular e à localização (ver Capítulo 40). A maior parte dos nAChR do sistema nervoso central está localizada pré-sinapticamente e serve para facilitar ou inibir a liberação de outros mediadores, como o glutamato e a dopamina.

- ▼ Todos os receptores nicotínicos da ACh são estruturas pentaméricas que atuam como canais iônicos controlados por ligantes (ver Figura 3.4). As cinco subunidades que formam o complexo receptor-canal apresentam uma estrutura similar e, até o momento, já foram identificados e clonados 17 diferentes membros da família, que foram designados como α (10 tipos), β (4 tipos), γ, δ e ε (1 tipo de cada). Cada uma das cinco subunidades contém quatro domínios helicoidais que atravessam a membrana, e uma dessas hélices (M_2) de cada subunidade limita o poro central (ver Capítulo 3). Os subtipos dos receptores nicotínicos geralmente contêm tanto subunidades α

quanto β, sendo a única exceção o subtipo homomérico $(\alpha7)_5$ encontrado, principalmente, no cérebro (ver Capítulo 40). A composição do receptor muscular de tipo adulto é α2β1ε1δ1, enquanto a do principal subtipo ganglionar é α2β3 (para mais detalhes sobre quais subunidades estão presentes nos diferentes subtipos, ver Southan *et al.*, 2016). Os dois pontos de ligação para a ACh (que precisam ser ocupados simultaneamente para desencadear a abertura do canal) localizam-se na interface entre o domínio extracelular de cada uma das subunidades α e seu vizinho. A diversidade da família dos receptores nicotínicos (para maior detalhamento, ver Kalamida *et al.*, 2007), que surgiu dos estudos de clonagem realizados nos anos 1980, surpreendeu um pouco os farmacologistas. Embora eles soubessem que as sinapses neuromusculares e ganglionares apresentavam diferenças farmacológicas e suspeitassem de que as sinapses colinérgicas do SNC poderiam ser ainda mais diferentes, a diversidade molecular vai muito além, e seu significado funcional vai lentamente emergindo.

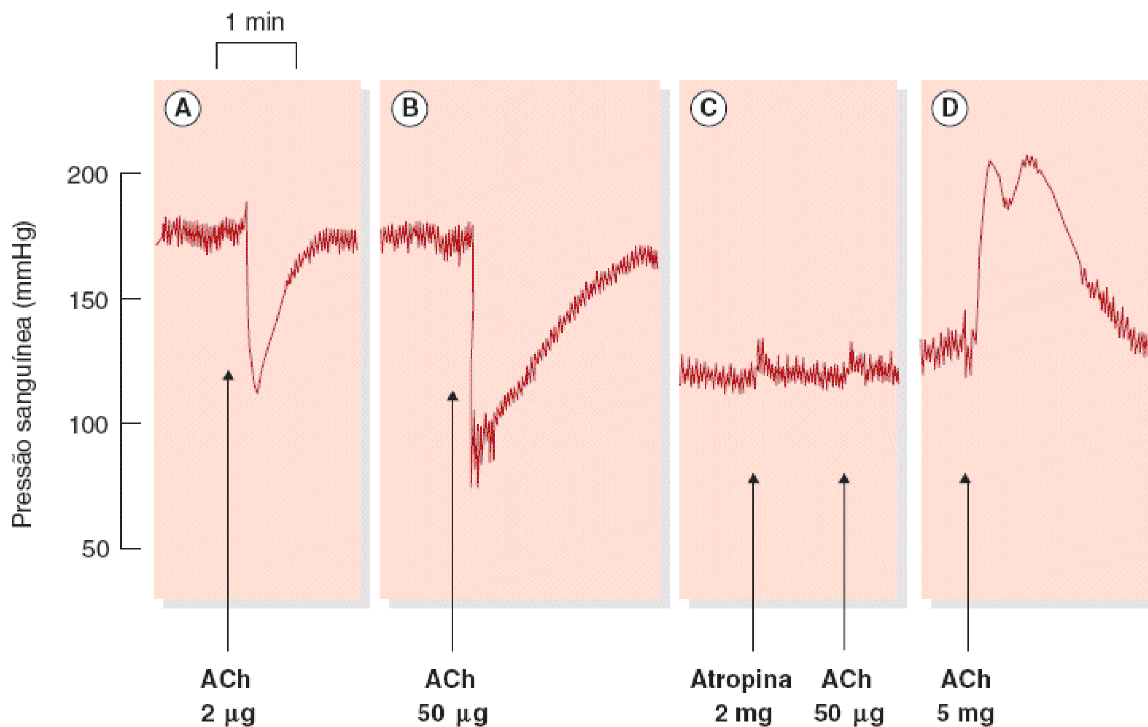


Figura 14.1 **Experimento de Dale mostrando que a acetilcolina (ACh) produz dois tipos de efeito sobre a pressão arterial de um gato.** A pressão arterial de um gato submetido a secção de medula espinal foi registrada em um manômetro de mercúrio. **A.** A ACh provoca queda da pressão arterial por causa da vasodilatação. **B.** Uma dose maior também produz bradicardia. Ambas (**A**) e (**B**) são efeitos muscarínicos. **C.** Após administração de atropina (antagonista muscarínico), a mesma dose de ACh não produz efeito. **D.** Ainda sob a influência da atropina, uma dose muito maior de ACh provoca elevação da pressão arterial (que resulta da estimulação dos gânglios simpáticos), acompanhada de taquicardia, seguida de elevação secundária (resultante da liberação de epinefrina pelas glândulas suprarrenais). Esses efeitos resultam de sua ação sobre os receptores nicotínicos. (De Burn, J.H., 1963. Autonomic Pharmacology. Blackwell, Oxford.)

Tabela 14.1 **Subtipos de receptores nicotínicos.**[a]

	Receptores musculares	Receptores ganglionares	Receptores do SNC		Observações
Forma molecular principal	$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\varepsilon$ (tipo adulto)	$(\alpha 3)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 7)_5$	–
Localização sináptica principal	Junção neuromuscular esquelética: principalmente pós-sináptica	Gânglios autônomos: principalmente pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	–
Resposta da membrana	Excitatória Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitatória Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitação pré e pós-sináptica Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitação pré e pós-sináptica Aumento da permeabilidade a cátions	O receptor $(\alpha 7)_5$ produz grande entrada de Ca^{2+}, o que desencadeia a liberação do transmissor
Agonistas	Acetilcolina Carbacol	Acetilcolina Carbacol	Nicotina Epibatidina	Epibatidina	–

	Suxametônio	Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpi-perazínio	Acetilcolina Citosina Vareniclina[b]	Dimetilfenilpi-perazínio Vareniclina[b]	
Antagonistas	Tubocurarina Pancurônio Atracúrio Vecurônio α-Bungarotoxina α-Conotoxina	Mecamilamina Trimetafana Hexametônio α-Conotoxina	Mecamilamina Metilaconitina	α-Bungarotoxina α-Conotoxina Metilaconitina	–

[a]Esta tabela mostra apenas os principais subtipos expressos nos tecidos de mamíferos. Vários outros subtipos são expressos em determinadas regiões do cérebro e também no sistema nervoso periférico e em tecidos não neuronais. Para mais detalhes, ver Capítulo 40 e a revisão de Kalamida *et al*. (2007).

[b]A vareniclina é usada como ajuda para o tratamento do tabagismo. Atua como um agonista parcial nos receptores $(\alpha_4)_2(\beta 2)_3$ e como um agonista total nos receptores $(\alpha 7)_5$ (ver Capítulo 50).

A ação diferente de agonistas e antagonistas sobre as sinapses neuromusculares e ganglionares tem importância prática e reflete principalmente as diferenças existentes entre os receptores nicotínicos musculares e neuronais (ver Tabela 14.1).

RECEPTORES MUSCARHNICOS

Os receptores muscarínicos (mAChR) são típicos receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3), e são conhecidos cinco subtipos moleculares (M_1-M_5). Os subtipos com numeração ímpar (M_1, M_3 e M_5) acoplam-se à proteína G_q para ativar a via de fosfatos de inositol (ver Capítulo 3), enquanto os receptores pares (M_2, M_4) atuam através de G_i para abrir os canais de potássio (K_{ir}), provocando hiperpolarização da membrana, podendo ainda inibir a adenilato ciclase, embora a quantidade de cAMP intracelular seja em geral baixa. Os agonistas muscarínicos, além dos mecanismos de transdução, também ativam a via das proteinoquinases

ativadas por mitógenos. A localização e a farmacologia dos vários subtipos de receptores estão resumidas na Tabela 14.2.

Os *receptores* M_1 (“*neuronais”*) são encontrados principalmente em neurônios do SNC, em neurônios periféricos e nas células parietais do estômago. Atuam como mediadores dos efeitos excitatórios como, por exemplo, a excitação muscarínica lenta mediada pela ACh nos gânglios simpáticos (ver Capítulo 13) e em neurônios centrais. Essa excitação é produzida por diminuição da condutância ao K^+, que provoca despolarização da membrana. A deficiência desse tipo de efeito mediado pela ACh no cérebro está possivelmente associada à demência (ver Capítulo 41), embora camundongos transgênicos “nocaute” para o receptor M_1 apresentem apenas uma leve disfunção cognitiva. Os receptores M_1 também estão envolvidos no aumento da secreção ácida do estômago que ocorre após estimulação vagal (ver Capítulo 31).

Tabela 14.2 Subtipos de receptores muscarínicos.[a]

	M_1 (“neuronais”)	M_2 (“cardíacos”)	M_3 (“glandulares/do músculo liso”)	M_4	M_5
Principais localizações	Gânglios autônomos (incluindo os gânglios intramurais no estômago), glândulas oxínticas gástricas (secreção ácida) Glândulas: salivar, lacrimal etc. Córtex cerebral	Coração: átrios SNC: amplamente distribuídos	Glândulas exócrinas: salivares etc. Musculatura lisa: trato gastrintestinal, olhos, vias respiratórias, bexiga Vasos sanguíneos: endotélio	SNC	SNC: expressão muito localizada na substância negra Glândulas salivares Íris/músculo ciliar
Resposta celular	↑ IP_3, DAG Despolarização	↓ cAMP Inibição	↑ IP_3 Estimulação	↓ cAMP Inibição	↑ IP_3 Excitação

	Excitação (peps lento) ↓ condutância ao K^+	↓ condutância ao Ca^{2+} ↑ condutância ao K^+	↑ $[Ca^{2+}]_i$		
Resposta funcional	Estimulação do SNC (? melhora da cognição) Secreção gástrica	Inibição cardíaca Inibição neural Efeitos muscarínicos centrais (p. ex., tremor, e hipotermia)	Secreção gástrica, salivar Contração da musculatura lisa gastrintestinal Acomodação ocular Vasodilatação	Aumento da locomoção	Desconhecida
Agonistas não seletivos (ver também a Tabela 14.3)	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina Pilocarpina **Betanecol**				
Agonistas seletivos	McNA343		**Cevimelina**		
Antagonistas não seletivos (ver também a Tabela 14.5)	**Atropina** **Dicicloverina** **Tolterodina** **Oxibutinina** **Ipratrópio**				
Agonistas seletivos	**Pirenzepina** Toxina mamba MT7	Galamina (p. 178)	**Darifenacina**	Toxina mamba MT3	

[a]Esta tabela mostra apenas os subtipos predominantes expressos em tecidos de mamíferos. Para maior detalhamento, ver Capítulo 40 e a revisão de Kalamida *et al*. (2007).

Os fármacos em utilização clínica estão em **negrito**.

SNC, sistema nervoso central; *DAG*, diacilglicerol; *peps*, potencial excitatório pós-sináptico; *IP*$_3$, trifosfato de inositol.

Os *receptores* M_2 ("*cardíacos*") estão presentes no coração e também nas terminações pré-sinápticas de neurônios centrais e periféricos. Exercem efeitos inibitórios, principalmente por meio do aumento da condutância ao K^+ e da inibição dos canais de cálcio (ver Capítulo 4). A ativação desses receptores é responsável pela inibição colinérgica do coração, bem como pela inibição pré-sináptica no SNC e na periferia (ver Capítulo 13). Os receptores M_2 também são expressos juntamente com os receptores M_3 no músculo liso das vísceras e contribuem para o efeito estimulante da musculatura lisa, próprio dos agonistas muscarínicos em vários órgãos.

Os *receptores* M_3 (*glandulares/do músculo liso*) produzem principalmente efeitos excitatórios; ou seja, estimulação das secreções glandulares (salivares, brônquicas, sudoríparas etc.) e contração do músculo liso das vísceras. A ativação dos receptores M_3 também provoca relaxamento de alguns músculos lisos (principalmente vascular) por meio da liberação de óxido nítrico de células endoteliais vizinhas (ver Capítulo 21). Os receptores M_3 também estão presentes em locais específicos do SNC (ver Capítulo 40).

Os *receptores* M_4 e M_5 estão em grande parte restritos ao SNC, e seu papel funcional não está bem esclarecido, embora camundongos desprovidos desses receptores mostrem alterações comportamentais.

A secreção de citocinas pelos linfócitos e outras células é regulada pelos receptores M_1 e M_3, enquanto os receptores M_2 e M_4 afetam a proliferação celular em diferentes situações, abrindo a possibilidade de novos papéis terapêuticos para os ligantes de mAChR (Wessler e Kirkpatrick, 2008).

A região de ligação do agonista é altamente conservada entre os diferentes subtipos, em que as tentativas de desenvolver agonistas e antagonistas seletivos apresentaram um sucesso limitado. A maioria dos agonistas conhecidos é composta de substâncias não seletivas, embora um composto experimental (o **McNA343**) seja seletivo para os receptores M_1. A **cevimelina**, um agonista receptor M_3 relativamente seletivo, é utilizada para melhorar a secreção salivar e

lacrimal na síndrome de Sjögren, uma doença autoimune caracterizada por secura na boca e nos olhos. É possível que novos ligantes alostéricos mAChR, tais como moduladores alostéricos positivos (PAM, ver Capítulo 3, Figura 3.7), que são atualmente foco de muito interesse (Nickols e Conn, 2014), tornem possível melhor seletividade de subtipo dos fármacos que atuam nessa importante classe de receptores, por exemplo, ao terem como alvo os receptores muscarínicos do SNC, sem produzir efeitos secundários cardiovasculares (ver Capítulo 41).

Existe maior seletividade de subtipo entre antagonistas. Embora a maioria dos antagonistas muscarínicos clássicos (p. ex., **atropina**, **hioscina**) seja não seletiva, a **pirenzepina** (anteriormente utilizada no tratamento de úlceras pépticas) é seletiva dos receptores M_1 e a **darifenacina** (utilizada na incontinência urinária em adultos com instabilidade do músculo detrusor, conhecida como "bexiga hiperativa") é seletiva dos receptores M_3. A **galamina**, antes utilizada como um bloqueador neuromuscular, é também seletiva, embora pouco, do antagonista alostérico receptor M_2.[1] As toxinas do veneno da mamba-verde demonstraram ser antagonistas altamente seletivos dos mAChR (ver Tabela 14.2).

FISIOLOGIA DA TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

A fisiologia da neurotransmissão colinérgica é descrita em detalhes por Nicholls *et al*. (2012). A Figura 14.2 mostra as principais maneiras pelas quais os fármacos podem afetar a transmissão colinérgica.

Receptores da acetilcolina 

- São basicamente divididos em dois subtipos: os nicotínicos (nAChR) e muscarínicos (mAChR)
- Os receptores nicotínicos estão ligados diretamente a canais de cátions e medeiam a transmissão sináptica excitatória rápida na junção neuromuscular, nos gânglios autônomos e em vários locais do SNC. Os receptores nicotínicos musculares e neuronais diferem quanto à estrutura molecular e à farmacologia
- Os receptores muscarínicos e nicotínicos são encontrados tanto na região pré-sináptica quanto na pós-sináptica e agem regulando a liberação do transmissor
- Os receptores muscarínicos estão acoplados à proteína G e produzem:
  - Ativação da fosfolipase C (e, consequentemente, a formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros)
  - Inibição da adenilil ciclase
  - Ativação dos canais de potássio e/ou inibição dos canais de cálcio
- Os receptores muscarínicos medeiam os efeitos da acetilcolina nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (principalmente no coração, nos músculos lisos e nas glândulas) e contribuem para a estimulação ganglionar. São encontrados em muitas partes do SNC
- Há três tipos principais de receptores muscarínicos:
  - Receptores M_1 ("neuronais"), que produzem a excitação lenta dos gânglios. São bloqueados de modo seletivo pela **pirenzepina**
  - Receptores M_2 ("cardíacos"), que provocam a diminuição da frequência cardíaca e da força de contração (principalmente dos átrios). São bloqueados de modo seletivo pela **galamina**. Os receptores M_2 também medeiam a inibição pré-sináptica
  - Receptores M_3 ("glandulares"), que são responsáveis por fenômenos como secreção, contração dos músculos lisos das vísceras e relaxamento vascular. A **cevimelina** é um agonista seletivo de M_3
- Dois outros subtipos moleculares de receptores muscarínicos, M_4 e M_5, são encontrados principalmente no SNC

- Todos os receptores muscarínicos são ativados pela acetilcolina e bloqueados pela **atropina**. Há também agonistas e antagonistas seletivos para cada subtipo.

SHNTESE E LIBERA3ГO DE ACETILCOLINA

A ACh é sintetizada no interior da terminação nervosa a partir da colina, que é levada para dentro da terminação por um transportador específico (ver Capítulo 13), semelhante ao que opera com muitos transmissores, mas que transporta o precursor, a colina, e não a ACh; por isso, ele não é importante para o término da ação do transmissor. Em geral, a concentração de colina no sangue e nos líquidos corporais é de aproximadamente 10 µmol/ℓ; no entanto, na imediata vizinhança das terminações nervosas colinérgicas, essa concentração aumenta provavelmente para cerca de 1 mmol/ℓ, quando a ACh liberada é hidrolisada, e mais de 50% dessa colina é geralmente recapturada pelas terminações nervosas. A colina livre dentro da terminação nervosa é acetilada por uma enzima citosólica, a *colina acetiltransferase* (CAT), que transfere o grupo acetil da acetil-coenzima A. Aparentemente, o processo limitante da velocidade de síntese da acetilcolina é o transporte de colina, que é determinado pela concentração extracelular de colina e, desse modo, está ligado à velocidade com que a ACh é liberada (Figura 14.2). A *colinesterase* está presente nas terminações nervosas pré-sinápticas, e a ACh é continuamente hidrolisada e ressintetizada. A inibição da colinesterase da terminação nervosa provoca um acúmulo de ACh excedente no citosol, que não fica disponível para liberação pelos impulsos nervosos (embora possa sair da terminação através do transportador de colina). Contudo, a maior parte da ACh sintetizada é armazenada em vesículas sinápticas, em que sua concentração é muito alta (cerca de 100 mmol/ℓ). A liberação das vesículas ocorre por exocitose desencadeada pela entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa (ver Capítulo 4).

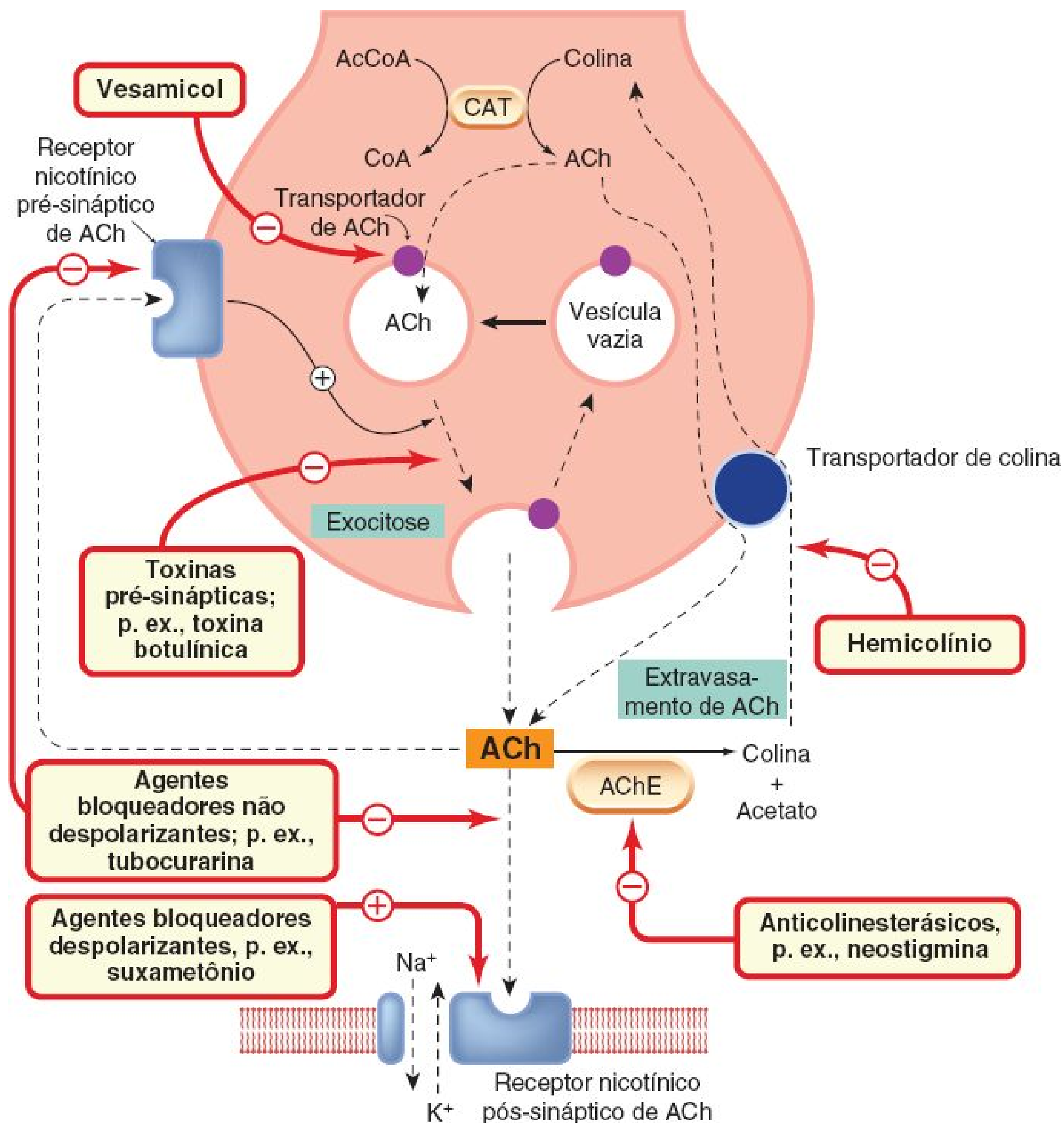


Figura 14.2 **Eventos e locais de ação dos fármacos em uma sinapse colinérgica nicotínica.** A figura mostra a acetilcolina (ACh) agindo na região pós-sináptica sobre um receptor nicotínico que controla um canal de cátions (p. ex., na sinapse neuromuscular ou ganglionar) e também sobre um receptor nicotínico pré-sináptico que atua facilitando a liberação de ACh durante atividade sináptica sustentada. A terminação nervosa também contém acetilcolinesterase (não mostrada); quando essa enzima é inibida, há aumento da quantidade de ACh livre e da taxa de extravasamento de ACh por meio do transportador de colina. Em condições normais, esse extravasamento de ACh é insignificante. Nas

junções colinérgicas muscarínicas (p. ex., coração, músculo liso, glândulas exócrinas), tanto os receptores pós-sinápticos quanto os pré-sinápticos (inibitórios) são do tipo muscarínico. *AcCoA*, acetil-coenzima A; *AChE*, acetilcolinesterase; *CAT*, colina acetiltransferase; *CoA*, coenzima A.

As vesículas colinérgicas acumulam ACh ativamente por meio de um transportador específico, que pertence à família de transportadores de aminas descrita no Capítulo 13. O acúmulo de ACh está relacionado com o grande gradiente eletroquímico associado aos prótons que existem entre as organelas intracelulares ácidas e o citosol; esse acúmulo é bloqueado de modo seletivo pelo fármaco experimental **vesamicol**. Após sua liberação, a ACh difunde-se através da fenda sináptica e combina-se com os receptores situados na célula pós-sináptica. Parte da ACh perde-se no caminho ao ser hidrolisada pela *acetilcolinesterase* (AChE), uma enzima que permanece ligada à membrana basal e encontrada entre as membranas pré e pós-sinápticas. Nas sinapses colinérgicas rápidas (p. ex., sinapses neuromusculares e ganglionares), mas não nas lentas (músculo liso, células glandulares, coração etc.), a ACh liberada é hidrolisada muito rapidamente (dentro de 1 ms), de modo que seu tempo de ação é muito curto.

▼ Na junção neuromuscular, que é uma sinapse altamente especializada, um único impulso nervoso libera aproximadamente 300 vesículas sinápticas (no total, quase 3 milhões de moléculas de ACh) das terminações nervosas que inervam uma única fibra muscular, as quais contêm, reunidas, em torno de 3 milhões de vesículas sinápticas. As vesículas sinápticas são a base estrutural para a liberação de ACh do terminal nervoso em pacotes (*quanta*). Aproximadamente 2 milhões de moléculas de ACh combinam-se com receptores (há cerca de 30 milhões de receptores em cada fibra muscular), e as moléculas restantes são hidrolisadas sem alcançar um receptor. As moléculas de ACh permanecem ligadas aos receptores por cerca de 2 ms, em média, e são rapidamente hidrolisadas após se dissociarem deles. Como consequência, a ação do transmissor é muito rápida e breve, o que é importante para uma sinapse que inicia respostas musculares rápidas e que transmite com fidelidade sinais em alta frequência. As células musculares são muito maiores que os neurônios e requerem quantidade muito maior de corrente sináptica para gerar um potencial de ação. Assim, todos os eventos químicos

> ocorrem em uma escala muito maior que em uma sinapse neuronal; o número de moléculas do transmissor em um *quantum*, o número de *quanta* liberado e o número de receptores ativados por cada *quantum* são 10 a 100 vezes maiores. Nosso cérebro seria enorme, mas não muito brilhante, se suas sinapses fossem construídas na escala industrial da junção neuromuscular.

Modulaзгo prй-sinбptica

A liberação da ACh é regulada por mediadores, inclusive pela própria ACh, que agem sobre os receptores pré-sinápticos, conforme discutido no Capítulo 13. Nas terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares, os receptores M_2 inibitórios participam da autoinibição da liberação da ACh; outros mediadores, como a norepinefrina, também inibem a liberação da ACh (ver Capítulo 13). Entretanto, na junção neuromuscular, os receptores nicotínicos pré-sinápticos facilitam a liberação da ACh, um mecanismo que pode permitir à sinapse funcionar de modo apropriado durante uma atividade prolongada de alta frequência. No cérebro, tal como referido previamente, os nAChR pré-sinápticos facilitam ou inibem a liberação de outros mediadores.

EVENTOS ELЙTRICOS DA TRANSMISSГO NAS SINAPSES COLINЙRGICAS RБPIDAS

Ao agir sobre a membrana pós-sináptica de uma sinapse nicotínica (neuromuscular ou ganglionar), a ACh provoca grande aumento na permeabilidade dessa membrana a cátions, particularmente ao Na^+ e ao K^+ e, em menor grau, ao Ca^{2+}. O influxo de Na^+ resultante despolariza a membrana pós-sináptica. Essa despolarização mediada por transmissor é denominada *potencial de placa terminal* (*ppt*) em uma fibra muscular esquelética, ou *potencial excitatório pós-sináptico rápido* (*peps rápido*) na sinapse ganglionar. Em uma fibra muscular, um ppt localizado espalha-se para as partes adjacentes eletricamente excitáveis da fibra muscular; quando sua amplitude alcança o limiar de excitabilidade, inicia-se um potencial de ação, que se propaga para o restante da fibra e desencadeia uma contração (ver Capítulo 4).

Em uma célula nervosa, a despolarização do corpo celular ou de um dendrito pelo peps rápido produz um fluxo de corrente local. Essa corrente despolariza a região do cone axonal da célula, de onde se inicia um potencial de ação se o peps for grande o suficiente. A Figura 14.3 mostra que a **tubocurarina**, um fármaco

que bloqueia os receptores pós-sinápticos da nACh, reduz a amplitude do peps rápido até que ele não seja mais capaz de dar início a um potencial de ação, embora a célula ainda seja capaz de responder quando estimulada eletricamente. A maioria das células ganglionares é alimentada por vários axônios pré-sinápticos, e é necessário que exista atividade em mais que uma em simultâneo para formar a ação celular pós-ganglionar (ação integrativa). Na junção neuromuscular, apenas uma fibra nervosa alimenta cada fibra muscular – tal como uma estação de transmissão em uma linha de telégrafo, a sinapse assegura uma transmissão 1:1 confiável, apesar de a impedância defasada entre a fina fibra nervosa e a fibra muscular ser muito maior. A amplitude do ppt é normalmente mais que suficiente para dar início a um potencial de ação – de fato, a transmissão ainda ocorre quando o ppt é reduzido em 70 a 80%, e apresenta uma larga margem de segurança, de modo que flutuações na liberação do transmissor (p. ex., durante uma estimulação repetitiva) não afetam a transmissão.

▼ A transmissão que ocorre na sinapse ganglionar é mais complexa que na junção neuromuscular. Embora o evento primário em ambas seja a despolarização (o peps rápido ou o ppt) produzida pela ACh agindo sobre os receptores nicotínicos, esta é seguida, no gânglio, por uma sucessão de respostas pós-sinápticas muito mais lentas:

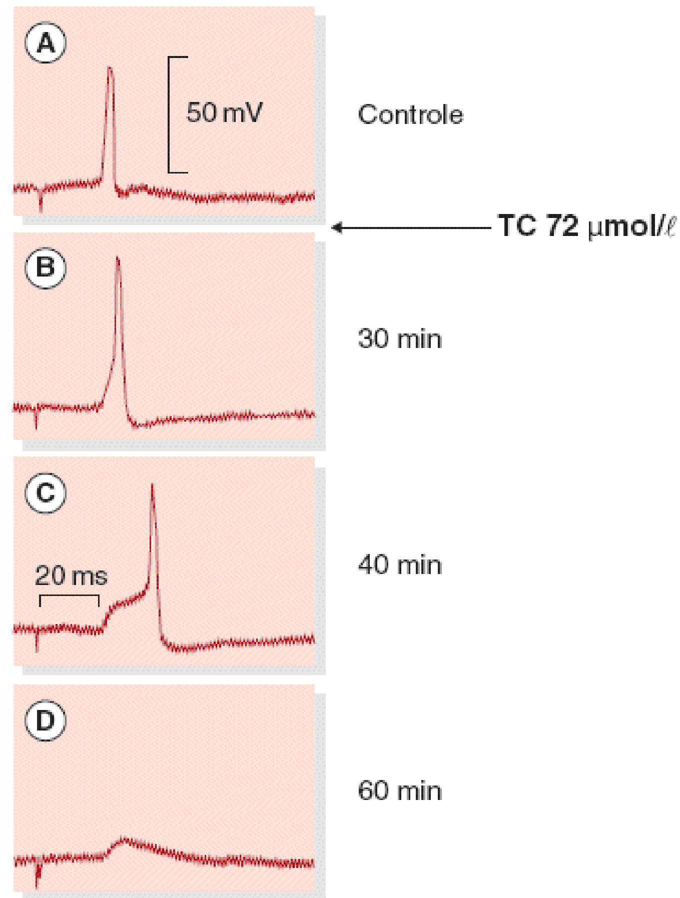


Figura 14.3 **Transmissão colinérgica em uma célula ganglionar autônoma.** Os registros foram obtidos de uma célula ganglionar parassimpática de cobaia por meio de um microeletrodo intracelular. O artefato observado no início de cada traçado mostra o momento da estimulação do nervo pré-ganglionar. A tubocurarina (TC), um antagonista da acetilcolina, torna o potencial excitatório pós-sináptico (peps) menor. No registro (**C**), ele foi apenas o suficiente para desencadear o potencial de ação e, em (**D**), ficou abaixo do limiar. Após o bloqueio completo, a estimulação antidrômica (não mostrada) ainda produzirá um potencial de ação (conferir bloqueio por despolarização, Figura 14.4). (De Blackman, J.G. et al., 1969. J Physiol 201, 723.)

- *Um potencial inibitório (hiperpolarizante) pós-sináptico lento (pips lento)* que dura de 2 a 5 s. Esse fenômeno reflete principalmente aumento da condutância ao K^+ mediada por receptores muscarínicos (M_2), mas outros transmissores, como a dopamina e a adenosina, também contribuem

- *Um peps lento,* que dura cerca de 10 s. Esse fenômeno é produzido pela ACh agindo sobre receptores M_1, que fecham os canais de K^+
- *Um peps lento tardio,* que dura de 1 a 2 min. Acredita-se que esse fenômeno seja mediado por um cotransmissor peptídico, a substância P em alguns gânglios, e um peptídio semelhante ao hormônio liberador de gonadotrofinas em outros (ver Capítulo 13). Assim como o peps lento, o peps lento tardio é produzido por diminuição da condutância ao K^+.

Bloqueio por despolarizaзro

▼ O bloqueio por despolarização ocorre nas sinapses colinérgicas quando os receptores nicotínicos excitatórios são ativados de modo persistente, e resulta da diminuição da excitabilidade elétrica da célula pós-sináptica. A Figura 14.4 ilustra esse processo. A aplicação de nicotina a um gânglio simpático ativa os receptores nicotínicos excitatórios e causa a despolarização da célula, que inicialmente leva à descarga de potenciais de ação. Após alguns segundos, essa descarga cessa, e a transmissão é bloqueada. A perda de excitabilidade elétrica é demonstrada pelo fato de que estímulos elétricos também não são capazes de produzir um potencial de ação. A principal razão para a perda da excitabilidade elétrica durante um período de despolarização mantida consiste no fato de que os canais de sódio sensíveis à voltagem (ver Capítulo 4) se tornam inativados (*i. e.*, refratários) e não são mais capazes de se abrir em resposta a um estímulo despolarizante breve.

Um segundo tipo de efeito também pode ser visto no experimento mostrado na Figura 14.4. Depois de a nicotina ter agido por vários minutos, a célula se repolariza parcialmente, e sua excitabilidade elétrica retorna; no entanto, apesar disso, a transmissão permanece bloqueada. Esse tipo de bloqueio secundário, *não despolarizante*, também ocorre na junção neuromuscular, quando são utilizadas doses repetidas do fármaco despolarizante **suxametônio**[2] (ver adiante). O

principal fator responsável pelo bloqueio secundário (conhecido clinicamente como *bloqueio de fase II*) parece ser a dessensibilização dos receptores (ver Capítulo 2). Essa dessensibilização faz com que a ação despolarizante do fármaco bloqueador decline, mas a transmissão permanece bloqueada porque os receptores estão dessensibilizados a ACh.

Transmissão colinérgica 

- A síntese da acetilcolina (ACh) requer:
  - Colina, que penetra no neurônio com o auxílio de transportadores
  - Acetilação da colina, que utiliza a acetil-coenzima A como fonte de grupos acetil e envolve a colina acetiltransferase, uma enzima citosólica encontrada apenas em neurônios colinérgicos
- A ACh é armazenada em concentrações elevadas no interior de vesículas sinápticas, e sua entrada nessas vesículas é feita por intermédio de transportadores
- A liberação de ACh ocorre por exocitose mediada por Ca^{2+}. Na junção neuromuscular, um impulso nervoso pré-sináptico libera de 100 a 500 vesículas
- Na junção neuromuscular, a ACh age sobre receptores nicotínicos promovendo abertura de canais de cátions. A abertura desses canais produz uma rápida despolarização (potencial de placa terminal), que normalmente dá início a um potencial de ação na fibra muscular. A transmissão em outras sinapses colinérgicas "rápidas" (p. ex., ganglionares) é semelhante
- Nas sinapses colinérgicas "rápidas", a ACh é hidrolisada dentro de aproximadamente 1 ms pela acetilcolinesterase; por essa razão, um potencial de ação pré-sináptico produz apenas um potencial de ação pós-sináptico
- A transmissão mediada por receptores muscarínicos é muito mais lenta, e as estruturas sinápticas não estão tão bem definidas. Em muitas dessas situações, a ACh atua como um *modulador* (*i. e.*, no qual o mediador atua indiretamente alterando a eficiência da transmissão em vez de agir como um transmissor direto – ver Capítulo 13)
- Principais mecanismos do bloqueio farmacológico: inibição da captação da colina, inibição da liberação de ACh, bloqueio dos receptores pós-sinápticos ou dos canais iônicos e despolarização pós-sináptica persistente.

EFEITOS DE FБRMACOS SOBRE A TRANSMISSГO COLINЙRGICA

Como mostra a Figura 14.2, alguns fármacos são capazes de influenciar a transmissão colinérgica tanto agindo como agonistas ou antagonistas sobre os

receptores pós-sinápticos da ACh (Tabelas 14.1 e 14.2) quanto afetando a liberação ou a destruição da ACh endógena.

No restante deste capítulo, descreveremos os seguintes grupos de fármacos, subdivididos de acordo com seu local fisiológico de ação:

- Agonistas muscarínicos
- Antagonistas muscarínicos
- Fármacos estimulantes ganglionares
- Fármacos bloqueadores ganglionares
- Fármacos bloqueadores neuromusculares
- Anticolinesterásicos e outros fármacos que intensificam a transmissão colinérgica.

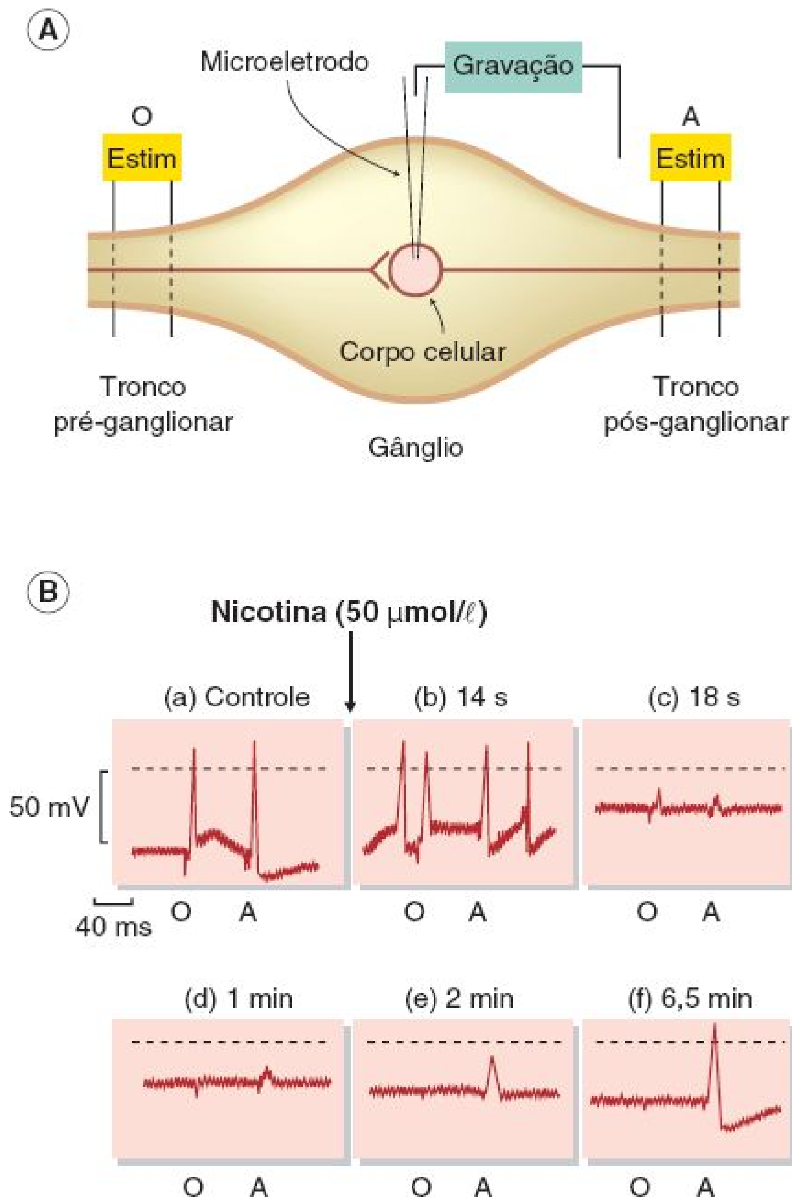


Figura 14.4 **Bloqueio por despolarização da transmissão ganglionar pela nicotina. A.** Sistema utilizado para o registro intracelular de células ganglionares simpáticas de rã, mostrando a localização dos eletrodos de estimulação (*estim*) ortodrômica (*O*) e antidrômica (*A*). A estimulação em *O* excita a célula através da sinapse colinérgica, enquanto a estimulação em *A* a excita pela propagação elétrica do potencial de ação. **B.** Efeito da nicotina: (*a*) Registros de controle. O potencial de membrana é de –55 mV (linha tracejada = 0 mV), e a célula responde tanto a *O* quanto a *A*. (*b*) Logo após a adição de nicotina, a célula fica levemente despolarizada e espontaneamente ativa, mas ainda é capaz de responder a *O* e a *A* (*c* e *d*). A célula está ainda mais despolarizada, a –25 mV, e produz apenas um

vestígio de potencial de ação. O fato de a célula não responder a *A* mostra que ela está eletricamente inexcitável (*e* e *f*). Na presença contínua de nicotina, a célula repolariza-se e recobra a sua capacidade de responder a *A*, mas ainda não responde a *O* porque os receptores da ACh estão dessensibilizados pela ação da nicotina. (De Ginsborg, B.L., Guerrero, S., 1964. J. Physiol. 172, 189.)

FБRMACOS QUE AFETAM OS RECEPTORES MUSCARНNICOS

Agonistas muscarнnicos

■ Relaзxes estrutura-atividade

Os agonistas muscarínicos, tomados como um grupo, são frequentemente denominados *parassimpatomiméticos*, porque os principais efeitos que produzem no animal inteiro se assemelham aos resultantes da estimulação parassimpática. As estruturas de ésteres de colina e ACh relacionadas são apresentadas na Tabela 14.3. Eles são agonistas, tanto de receptores muscarínicos quanto nicotínicos, mas atuam de modo mais potente sobre os muscarínicos (ver Figura 14.1). Atualmente, o **betanecol**, a **pilocarpina** e a **cevimelina** são os principais utilizados na prática clínica.

Tabela 14.3 **Agonistas muscarínicos.**

Fármaco	Estrutura	Especificidade pelo receptor		Hidrólise pela acetilcolinesterase	Usos clínicos
		Muscarínico	Nicotínico		
Acetilcolina		+++	+++	+++	Nenhum
Carbacol		++	+++	–	Nenhum
Metacolina		+++	+	++	Nenhum
Betanecol		+++	–	–	Hipotonia da bexiga[a] e do

					trato gastrintestinal
Muscarina		+++	–	–	Nenhum[b]
Pilocarpina		++	–	–	Glaucoma
Oxotremorina		++	–	–	Nenhum
Cevimelina		++[c]	–	–	Síndrome de Sjögren (para aumento da secreção salivar e lacrimal)

[a]É necessário, primeiramente, assegurar-se de que não haja obstrução do colo da bexiga.

[b]Causa de um tipo de envenenamento por cogumelos.

[c]Seletivo para receptores M_3.

As características-chave da molécula da ACh importantes para sua atividade são o grupo amônio quaternário, que contém uma carga positiva, e o grupo éster, que apresenta uma carga negativa parcial e é suscetível à hidrólise rápida pela colinesterase. As variantes da estrutura éster da colina (ver Tabela 14.3) têm o efeito de reduzir a suscetibilidade do composto à hidrólise pela colinesterase e de alterar a atividade relativa sobre os receptores muscarínicos e nicotínicos.

O **carbacol** e a **metacolina** são hidrolisados de forma mais lenta pelas colinesterases do que a ACh. São utilizados como ferramentas experimentais. O betanecol, que é um híbrido dessas duas moléculas, é resistente à hidrólise e seletivo para os receptores muscarínicos, sendo ocasionalmente empregado na clínica (ver boxe usos clínicos, p. 184). A pilocarpina é um agonista parcial e exibe alguma seletividade na estimulação da secreção das glândulas sudoríparas, salivares, lacrimais e brônquicas e na contração do músculo liso da íris (ver adiante), com efeitos modestos sobre o músculo liso gastrintestinal e o coração.

■ Efeitos dos agonistas muscarHnicos

As principais ações dos agonistas muscarínicos são facilmente compreendidas quando se têm em mente as funções do sistema nervoso parassimpático.

Efeitos cardiovasculares. Estes incluem diminuição de frequência e débito cardíacos devido tanto ao reduzido ritmo cardíaco como a uma baixa contração das aurículas (os ventrículos têm escassa inervação parassimpática e baixa sensibilidade a agonistas muscarínicos). Também ocorre vasodilatação generalizada (mediada pelo óxido nítrico, NO; ver Capítulo 21) e, em combinação com um baixo débito cardíaco, produz uma queda acentuada da pressão arterial (ver Figura 14.1). A regulação parassimpática do coração é abordada no Capítulo 22 (ver Figura 22.7).

Efeitos sobre a musculatura lisa. O músculo liso geralmente *se contrai* em uma resposta direta aos agonistas muscarínicos, por oposição ao seu efeito indireto por intermédio do NO no músculo liso vascular. A atividade peristáltica do trato gastrintestinal aumenta, o que pode causar dor em cólica, e a bexiga e o músculo liso dos brônquios também se contraem.

Efeitos sobre as secreções sudorípara, lacrimal, salivar e brônquica. Os agonistas muscarínicos estimulam as glândulas exócrinas. O efeito combinado da secreção brônquica com a constrição dos brônquios pode interferir na respiração. A **metacolina** é utilizada como um agente inalado irritante no estudo da resposta das vias respiratórias.

Efeitos oculares. Os efeitos oculares dos agentes muscarínicos são clinicamente importantes. Os nervos parassimpáticos que se dirigem para os olhos inervam o músculo constritor da pupila, cujas fibras estão dispostas concentricamente na íris, e o músculo ciliar, que ajusta a curvatura do cristalino (Figura 14.5). A contração do músculo ciliar em resposta à ativação dos receptores muscarínicos traciona o corpo ciliar para a frente e para dentro e, como consequência, relaxa a tensão sobre o ligamento suspensor do cristalino, possibilitando que o cristalino fique mais abaulado e que sua distância focal fique reduzida. Esse reflexo parassimpático é, portanto, necessário para que ocorra a acomodação dos olhos no momento em que se quer observar algo de perto. O músculo constritor da pupila é importante não só pelo fato de ajustar a pupila em resposta a alterações na intensidade da luz, mas também porque regula a pressão intraocular. O humor aquoso é secretado lenta e continuamente pelas células do epitélio que cobre o corpo ciliar e drena para o *canal de Schlemm* (ver Figura 14.5), que corre ao redor do olho, próximo à margem externa da íris. Em geral, a pressão intraocular é de 10 a 15 mmHg acima da atmosférica, o que mantém o olho ligeiramente distendido. A pressão intraocular anormalmente elevada (que conduz ao *glaucoma*) lesa o olho, e é uma das causas mais comuns de cegueira passível de prevenção. No glaucoma agudo, a drenagem do humor aquoso é obstruída quando a pupila se dilata, porque uma prega de tecido da íris oclui o

ângulo de drenagem, causando elevação da pressão intraocular. Nessas circunstâncias, a ativação do músculo constritor da pupila pelos agonistas muscarínicos reduz a pressão intraocular, ao passo que em indivíduos saudáveis apresenta pouco efeito sobre a pressão intraocular. Os fármacos usados no tratamento do glaucoma estão resumidos na Tabela 14.4.

Além desses efeitos periféricos, os agonistas muscarínicos que penetram na barreira hematencefálica produzem efeitos centrais acentuados como resultado da ativação dos receptores muscarínicos (principalmente M_1) do cérebro. Esses efeitos incluem tremores, hipotermia e aumento da atividade locomotora (ver também Capítulo 41 para os efeitos dos inibidores de colinestares na melhora da cognição na doença de Alzheimer).

■ Usos clнnicos

Atualmente, existem poucos usos importantes para os agonistas muscarínicos (embora haja a esperança de que novos agentes mais seletivos possam mostrar-se úteis em diferentes distúrbios do SNC). Os usos clínicos atuais estão resumidos no boxe usos clínicos (p. 184).

Antagonistas muscarнnicos

Os antagonistas dos mAChR (*fármacos parassimpatolíticos*; Tabela 14.5) são antagonistas competitivos, cujas estruturas químicas geralmente contêm grupos éster e grupos básicos na mesma proporção encontrada na ACh, mas apresentam um grupo aromático volumoso em vez do grupo acetil. Os dois compostos de ocorrência natural, a **atropina** e a **hioscina** (também conhecida como **escopolamina**), são alcaloides encontrados em plantas solanáceas. A beladona (*Atropa belladonna*) contém principalmente atropina, enquanto o estramônio, ou figueira-do-inferno (*Datura stramonium*), contém, sobretudo, hioscina. São compostos de amônio quaternário suficientemente lipossolúveis para serem facilmente absorvidos no intestino ou no saco conjuntival e, vale destacar, para atravessar a barreira hematencefálica. Os análogos que contenham grupos de amônio quaternário em vez de grupos terciários apresentam ações periféricas muito semelhantes às da atropina; no entanto, devido à exclusão cerebral, não apresentam ações centrais. Exemplos clinicamente importantes incluem **butilbrometo de hioscina** e **propantelina**. Outros antagonistas muscarínicos utilizados na prática clínica são descritos a seguir.

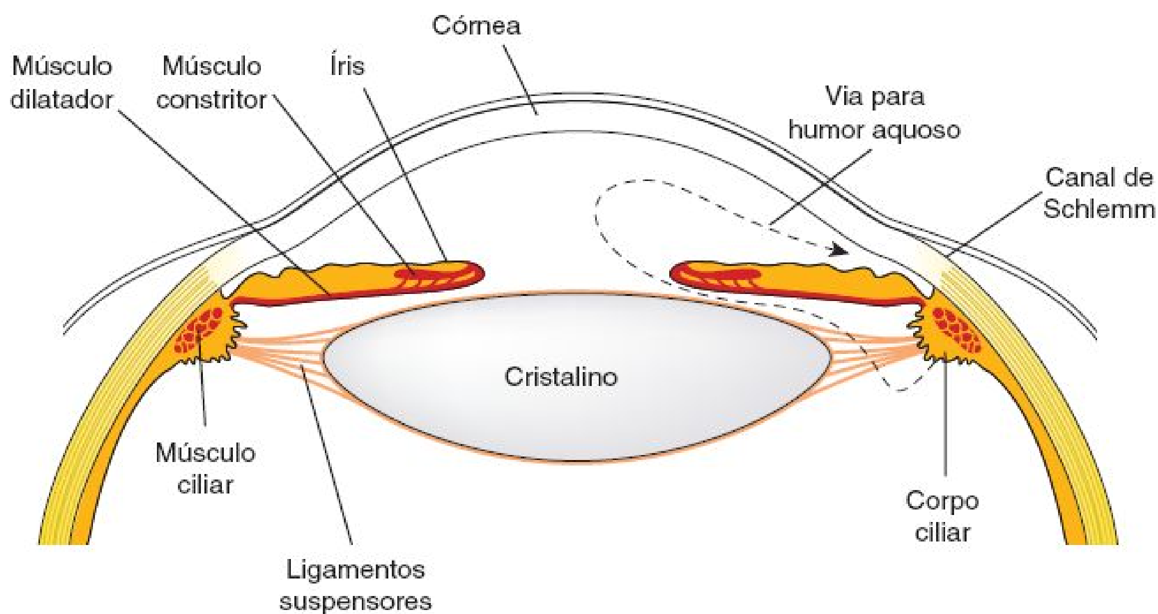


Figura 14.5 **Desenho da câmara anterior do olho, mostrando a via de drenagem do humor aquoso.**

Tabela 14.4 **Fármacos que reduzem a pressão intraocular.**

Fármaco[a]	**Mecanismo**	**Observações**	**Capítulo**
Timolol, carteolol	Antagonista de receptor β-adrenérgico	Administrado como colírio, mas pode ainda causar efeitos adversos sistêmicos: bradicardia, broncoconstrição	15
Acetazolamida, dorzolamida	Inibidor da anidrase carbônica	A acetazolamida é administrada por via sistêmica Os efeitos adversos incluem diurese, perda de apetite, formigamento, neutropenia A dorzolamida é utilizada em colírio Os efeitos adversos incluem gosto amargo e sensação de queimação	30
Clonidina, apraclonidina	Antagonista de receptor α_2-adrenérgico	Utilizadas como colírio	15

Latanoprosta	Análogo de prostaglandina	Pode alterar a pigmentação da íris	18
Pilocarpina	Agonista muscarínico	Utilizada como colírio	Este capítulo
Ecotiopato	Anticolinesterásico	Utilizada como colírio Pode causar espasmos musculares e efeitos sistêmicos	Este capítulo

[a]Os fármacos mais importantes estão indicados em **negrito**.

Tabela 14.5 **Antagonistas muscarínicos.**[a]

Composto	Propriedades farmacológicas	Observações
Atropina	Antagonista não seletivo Bem absorvido VO Estimulante do SNC	Alcaloide da beladona Principais efeitos colaterais: retenção urinária, boca seca, visão turva A diciclorverina (diciclomina) é similar e é empregada principalmente como agente antiespasmódico
Escopolamina	Similar à atropina Depressor do SNC	Alcaloide da beladona (também conhecido como hioscina) Causa sedação; os outros efeitos colaterais são similares aos da atropina
Butilbrometo de escopolamina	Similar à atropina, mas muito pouco absorvido e não tem efeitos sobre o SNC Ação bloqueadora ganglionar significativa	Derivado de amônio quaternário Fármacos similares englobam metonitrato de atropina, propantelina
Tiotrópio	Similar ao metonitrato de atropina Não inibe a depuração mucociliar dos brônquios	Composto de amônio quaternário O ipratrópio é similar
Tropicamida	Similar à atropina Pode elevar a pressão intraocular	–

Ciclopentolato	Similar à tropicamida	–
Darifenacina	Seletiva para receptores M_3	Utilizada no tratamento de bexiga hiperativa e na incontinência urinária associada. Provoca poucos efeitos adversos quando comparada com os antagonistas muscarínicos não seletivos

Outros antagonistas muscarínicos não seletivos em uso clínico, com atividade e efeitos colaterais semelhantes, incluem oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina e tróspio – um exemplo de desenvolvimento "eu também" das companhias farmacêuticas.

[a]Ver as estruturas químicas em Southan *et al*. (2016).

SNC, sistema nervoso central.

Usos clínicos dos agonistas muscarínicos e agentes relacionados 

- O colírio de **pilocarpina** leva à constrição das pupilas (miose) e vem sendo utilizado para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão intraocular)
- A **pilocarpina** ou o agonista seletivo de M_3 **cevimelina** podem ser utilizados para aumentar a produção da secreção salivar e lacrimal em pacientes com boca ou olhos secos (p. ex., após irritação, ou em pacientes com lesão autoimune de glândulas salivares ou lacrimais, como na síndrome de Sjögren)
- O **betanecol** ou a **distigmina** (um inibidor de colinesterase) são agora raramente utilizados como laxativos estimulantes ou para estimular o esvaziamento da bexiga.

■ Efeitos dos antagonistas muscarнnicos

Todos os antagonistas muscarínicos produzem efeitos periféricos semelhantes, embora alguns mostrem certo grau de seletividade, por exemplo, para o coração ou para a bexiga, o que reflete a heterogeneidade existente entre os receptores muscarínicos da ACh.

Os principais efeitos da atropina são:

Inibição de secreções. As glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e sudoríparas são inibidas por doses muito baixas de atropina, e essa inibição deixa os olhos, a pele e a boca desconfortavelmente secos. A secreção gástrica é apenas discretamente reduzida. A depuração mucociliar que ocorre no interior dos brônquios é inibida, de modo que secreções residuais tendem a se acumular nos pulmões. O **ipratrópio** não provoca esse efeito.

Efeitos sobre a frequência cardíaca. A atropina causa taquicardia por meio do bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos. A taquicardia é moderada, até 80 a 90 bpm em humanos, uma vez que não tem efeito sobre o sistema simpático, apenas inibição do tônus parassimpático tônico. A taquicardia é mais pronunciada em indivíduos jovens, nos quais o tônus vagal durante o repouso é mais acentuado; com frequência, está ausente em idosos. Em doses muito baixas, a atropina causa bradicardia paradoxal, possivelmente como consequência de uma ação central. A pressão arterial e a resposta do coração aos exercícios físicos não são afetadas.

Efeitos oculares. A administração de atropina torna a pupila dilatada (*midríase*) e não responsiva à luz. O relaxamento do músculo ciliar causa paralisia de acomodação (*cicloplegia*); por esse motivo, a visão para perto fica comprometida. A pressão intraocular pode subir; embora isso não seja importante para os indivíduos normais, é problemático para os pacientes que sofrem de glaucoma de ângulo estreito devido ao comprometimento da drenagem do humor aquoso no canal de Schlemm (ver anteriormente). O **ciclopentolato** e a **tropicamida** são aminas terciárias com atividade antagonista muscarínica, desenvolvidos para a utilização oftálmica e administrados como colírios para facilitar a fundoscopia (observar o fundo do olho com um oftalmoscópio, uma parte fundamental do exame oftálmico).

Efeitos sobre o trato gastrintestinal. A atropina inibe a motilidade gastrintestinal, mas essa inibição ocorre somente com doses maiores que as que desencadeiam os outros efeitos listados, e não é completa. Isso acontece porque os transmissores excitatórios, com exceção da ACh, são importantes para o funcionamento normal do plexo mioentérico (ver Capítulo 13). Os fármacos semelhantes à atropina, como o **butilbrometo de hioscina** (um agente de amônio quaternário com atividade antimuscarínica), apresentam atividade antiespasmódica intestinal, sendo utilizados no controle sintomático em patologias nas quais ocorre espasmo gastrintestinal, bem como nos exames imaginológicos gastrintestinais, de forma a melhorar a resolução. A **pirenzepina**, em virtude de sua seletividade para receptores M_1, inibe a secreção ácida do estômago em doses que não afetam outros sistemas.

Efeitos sobre outros músculos lisos. A atropina provoca o relaxamento da musculatura lisa da árvore brônquica e dos tratos biliar e urinário. A broncoconstrição reflexa (p. ex., que ocorre durante a anestesia) é impedida pela atropina, ao passo que a broncoconstrição causada por mediadores locais, como a histamina e os leucotrienos (p. ex., na asma; ver Capítulo 29), não é afetada. O **ipratrópio** e o **tiotrópio**, agentes de amônio quaternário com atividade antimuscarínica, são utilizados para inalação como broncodilatadores (ver Capítulo 29). O músculo liso dos tratos biliar e urinário é apenas levemente afetado em indivíduos normais, provavelmente porque outros transmissores além da ACh (ver Capítulo 13) são importantes nesses órgãos; contudo, a atropina e os fármacos semelhantes comumente precipitam o aparecimento da retenção urinária em homens idosos com hipertrofia prostática. A **oxibutinina**, a **tolterodina** e a **darifenacina** (seletivos para M_3) atuam na bexiga inibindo a micção, sendo utilizados no tratamento de bexiga hiperativa. Produzem efeitos adversos típicos dos antagonistas muscarínicos, como xerostomia, obstipação e visão turva, mas de forma menos grave do que a observada com os fármacos menos seletivos.

Efeitos sobre o SNC. A atropina produz principalmente efeitos excitatórios no SNC. Em doses baixas, causa leve inquietação; já doses mais altas provocam agitação e desorientação. No envenenamento pela atropina, que ocorre em crianças pequenas que ingerem bagas de beladona, a excitação e a irritabilidade acentuadas provocam hiperatividade e elevação considerável da temperatura corporal, que é intensificada pela perda da secreção de suor. Esses efeitos centrais são o resultado da inibição dos mAChR no cérebro, sendo menos marcante ou ausente no caso dos agentes de amônio quaternário, como o brometo de hioscina, a propantilina, o ipratrópio e o tiotrópio, que apresentam acesso limitado para além da barreira hematencefálica. Os efeitos centrais dos antagonistas muscarínicos são opostos pelos fármacos anticolinérgicos como a **fisostigmina**, utilizada no tratamento do envenenamento por atropina. A hioscina em baixas doses provoca sedação significativa, mas apresenta efeitos semelhantes aos da atropina em baixa dose. Além disso, apresenta efeitos antieméticos centrais, sendo utilizada na profilaxia do enjoo do movimento. Os antagonistas muscarínicos também afetam o sistema extrapiramidal, reduzindo os movimentos involuntários e a rigidez de pacientes com doença de Parkinson (ver Capítulo 41) e neutralizando os efeitos colaterais extrapiramidais de muitos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47).

Fármacos que atuam nos receptores muscarínicos 

Agonistas muscarínicos

- Compostos importantes compreendem a **acetilcolina**, o **carbacol**, a **metacolina**, a **muscarina** e a **pilocarpina**. Apresentam diferenças quanto à seletividade muscarínica/nicotínica e quanto à suscetibilidade à colinesterase
- Os principais efeitos são bradicardia e vasodilatação (dependente de endotélio), que provocam queda da pressão arterial; contração da musculatura lisa das vísceras (intestino, bexiga, brônquios etc.); secreções exócrinas (p. ex., salivação); constrição da pupila e contração do músculo ciliar, que provocam diminuição da pressão intraocular
- O principal uso é no tratamento do glaucoma (especialmente a **pilocarpina**)
- A maioria dos agonistas utilizados na terapia, atualmente, apresenta baixa seletividade de subtipo de receptor; a **cevimelina**, um agonista seletivo M_3, é uma exceção
- Os moduladores alostéricos positivos oferecem perpectivas para mais agentes clínicos seletivos.

Antagonistas muscarínicos

- Os principais fármacos são a **atropina**, o **butilbrometo de hioscina**, o **ipratrópio**, o **tiotrópio** e a **pirenzepina**
- Os principais efeitos são inibição de secreções; taquicardia, dilatação da pupila e paralisia de acomodação; relaxamento da musculatura lisa (intestino, brônquios, trato biliar e bexiga); inibição da secreção ácida do estômago (sobretudo a **pirenzepina**); efeitos sobre o sistema nervoso central (principalmente efeitos excitatórios com a **atropina**; sedativos, inclusive amnésia, com a **hioscina**), além de efeitos antiemético e antiparkinsoniano.

■ Usos clнnicos

Os principais usos dos antagonistas muscarínicos estão resumidos no boxe usos clínicos (p. 186).

FБRMACOS QUE AFETAM OS GBNGLIOS AUTФNOMOS

Estimulantes ganglionares

A maioria dos agonistas do nAChR atua ou nos nAChR neuronais (ganglionares e do SNC) ou nos receptores musculares estriados (placa motora), mas não em ambos, exceto no caso de nicotina e de ACh (Tabela 14.6).

A **nicotina** e a **lobelina** são aminas terciárias encontradas nas folhas do tabaco e da lobélia, respectivamente. A nicotina faz parte do folclore da farmacologia, pois era a substância presente na ponta do pincel de Langley que estimulava as fibras musculares quando aplicada na região da placa motora terminal e que levou esse pesquisador a postular, em 1905, a existência de uma "substância receptiva" situada na superfície das fibras (ver Capítulo 13). A **epibatina**, encontrada na pele de sapos venenosos, é um agonista nicotínico muito potente, seletivo para receptores ganglionares e neuronais. Verificou-se, um tanto inesperadamente, que esse composto é um potente analgésico (ver Capítulo 43), embora seus efeitos autônomos adversos tenham impedido sua utilização clínica. A **vareniclina**, um agonista sintético relativamente seletivo para os receptores neuronais, é utilizada (assim como a própria nicotina) para o tratamento da dependência de nicotina (ver Capítulo 50). Por outro lado, esses fármacos são usados apenas como ferramentas experimentais.

Eles desencadeiam respostas periféricas complexas associadas à estimulação generalizada dos gânglios autônomos. Os efeitos da nicotina sobre o trato gastrintestinal e as glândulas sudoríparas são familiares para os fumantes neófitos (ver Capítulo 50), embora geralmente insuficientes para agir como desestimulantes eficazes.

Usos clínicos dos antagonistas muscarínicos 

Cardiovascular

- No tratamento da bradicardia sinusal (p. ex., após infarto agudo do miocárdio; ver Capítulo 22): por exemplo, **atropina**.

Oftálmico

- Na dilatação da pupila: por exemplo, colírio de **tropicamida** ou **ciclopentolato**.

Neurológico

- Na prevenção da cinetose: por exemplo, **hioscina**
- No parkinsonismo (ver Capítulo 41), principalmente para neutralizar os distúrbios de movimento causados por fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47): por exemplo, **benzexol**, **benztropina**.

Respiratório

- Na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Capítulo 29): **ipratrópio** ou **tiotrópio** por inalação.

Cuidados paliativos

- Cólicas intestinais e secreções respiratórias/salivação excessivas: hioscina ou glicopirrônio.

Pré-medicação anestésica

- Para reduzir secreções: por exemplo, **atropina** e **hioscina** (os atuais anestésicos são pouco irritantes [ver Capítulo 42]; por essa razão, isso é menos importante do que no passado).

Gastrintestinal

- Para facilitar a endoscopia e a radiologia gastrintestinal ao relaxar a musculatura lisa gastrintestinal (ação antiespasmódica; ver Capítulo 31); por exemplo, **butilbrometo de hioscina**
- Como antiespasmódico na síndrome do cólon irritável ou na doença diverticular do cólon; por exemplo, **diciclоverina** (**diciclomina**).

Trato urinário

- Para alívio de sintomas de bexiga hiperativa: por exemplo, **oxibutinina**, **tolterodina**, **darifenacina**.

F6rmacos bloqueadores ganglionares

Os fármacos bloqueadores ganglionares são utilizados de forma experimental para estudar a função autônoma, mas a sua utilização clínica está ultrapassada. O bloqueio ganglionar pode ocorrer por meio de vários mecanismos:

- Pela interferência na liberação da ACh, como ocorre na junção neuromuscular (ver Capítulo 13)
- Pela despolarização prolongada. Após uma estimulação inicial, a nicotina (Figura 14.4) é capaz de bloquear os gânglios dessa forma, assim como a própria ACh quando a colinesterase está inibida, prolongando assim a sua ação sobre a membrana pós-sináptica
- Pela interferência na ação pós-sináptica da ACh bloqueando os receptores nicotínicos neuronais ou os canais iônicos a eles associados.

▼ Em meados do século passado, Paton e Zaimis investigaram um grupo de compostos biquaternários lineares. Compostos com cinco ou seis átomos de carbono (o **hexametônio** é clinicamente obsoleto, mas é conhecido como tendo sido o primeiro agente anti-hipertensor eficaz) na cadeia metileno ligando dois grupos quaternários produziam bloqueio ganglionar.[3]

■ Efeitos dos f6rmacos bloqueadores ganglionares

Os efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares são variados, pois ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas de modo indiscriminado. A descrição do "homem de hexametônio" feita por Paton é perfeita:

▼ É um homem de cútis rosada, exceto quando permanece em pé em uma fila por longo tempo. Nessa situação, pode ficar pálido e desmaiar. Seu aperto de mão é quente e seco. É uma companhia calma e descontraída: por exemplo, é capaz de rir, mas não consegue

> chorar, porque não tem lágrimas. A história mais despudorada não o fará corar, e a pior das circunstâncias não o fará empalidecer. Seu colarinho e suas meias estão sempre limpos e com odor adocicado. Veste cinta, e quando encontrado na rua, pode estar um tanto inquieto (a cinta comprime o reservatório vascular visceral, e sua inquietude está relacionada com a manutenção do retorno venoso das pernas). Não gosta de falar muito, a não ser que tenha algo para umedecer a boca e a garganta secas. É hipermétrope e fica facilmente cego diante de uma luz brilhante. A vermelhidão de seus olhos pode sugerir hábitos irregulares e, de fato, sua cabeça é um tanto fraca. No entanto, sempre se comporta como um cavalheiro e nunca arrota ou soluça. Costuma sentir frio e está sempre bem agasalhado. Mas sua saúde é boa: não tem frieiras, e as doenças da civilização moderna, a hipertensão e a úlcera péptica, não o afetam. É magro, porque tem pouco apetite, nunca sente fome, e seu estômago não ronca. Costuma ter prisão de ventre, por isso consome muita parafina líquida. Quando envelhecer, sofrerá de retenção urinária e disfunção erétil, mas não terá frequência, urgência nem estrangúria (*i. e.*, micção lenta e dolorosa). Não se sabe ao certo como será seu fim, mas, talvez, se não se cuidar, se comer cada vez menos e ficar cada vez mais frio, venha a afundar em um coma hipoglicêmico assintomático e morrerá, como foi proposto para o universo: um tipo de morte por entropia.
>
> (De Paton, W.D.M., 1954. The principles of ganglion block. Lectures on the Scientific Basis of Medicine, Vol. 2.)

Na prática, o efeito principal é uma queda acentuada da pressão arterial, o que resulta principalmente no bloqueio dos gânglios simpáticos, que causa vasodilatação arteriolar e o bloqueio dos reflexos cardiovasculares. A venoconstrição, que ocorre geralmente quando uma pessoa fica em pé e impede a queda da pressão venosa central e do débido cardíado, está reduzida. O ato de ficar em pé, portanto, causa queda súbita da pressão arterial (*hipotensão postural*), que pode causar desmaios. A vasodilatação dos vasos da musculatura esquelética que ocorre durante o exercício físico costuma ser acompanhada de vasoconstrição em outros locais (p. ex., na área esplâncnica) produzida pela atividade simpática. Os bloqueadores ganglionares previnem esse ajuste, de modo que a resistência periférica global cai, levando à *hipotensão pós-exercício.*

F6rmacos bloqueadores neuromusculares

Os fármacos capazes de bloquear a transmissão neuromuscular agem na região pré-sináptica, inibindo a síntese ou a liberação de ACh, ou na região pós-sináptica.

O bloqueio neuromuscular é um complemento importante à anestesia geral (ver Capítulo 42). Todos os fármacos utilizados para este fim têm ação pós-sináptica, seja (a) bloqueando os receptores de ACh (em alguns casos, o canal iônico), ou (b) ativando receptores de ACh, e assim causando uma despolarização persistente na placa motora terminal. O **suxametônio** (pp. 189-190) é o único bloqueador de despolarização na prática clínica, ao passo que todos os outros fármacos utilizados são agentes *não despolarizantes*.

Agentes bloqueadores nro despolarizantes

Em um experimento que ficou famoso, Claude Bernard mostrou, em 1856, que o “curare” causa paralisia por bloqueio da transmissão neuromuscular, e não por abolir a condução nervosa ou a contratilidade muscular. O curare é uma mistura de alcaloides de ocorrência natural encontrados em várias plantas da América do Sul e utilizados como veneno de flechas por índios sul-americanos. O componente mais importante é a **tubocurarina**, que é muito pouco utilizada na medicina clínica, pois foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades. Os mais importantes são o **pancurônio**, o **vecurônio**, o **cisatracúrio** e o **mivacúrio** (Tabela 14.7), que diferem essencialmente na duração da sua ação. Todas essas substâncias são compostas de amônio quaternário e, por isso, são mal absorvidas[4] (são administradas por via intravenosa) e normalmente são bem excretadas pelos rins. Não atravessam a placenta, o que é importante para a utilização na anestesia obstétrica.

Tabela 14.6 Agonistas e antagonistas dos receptores nicotínicos.

Fármaco(s)	Local principal	Tipo de ação	Observações
Agonistas			
Nicotina	Gânglios autônomos	Estimulação seguida de bloqueio	Ver Capítulo 50
	SNC	Estimulação	
Lobelina	Gânglios autônomos	Estimulação	–

	Terminações nervosas sensitivas	Estimulação	
Epibatidina	Gânglios autônomos, SNC	Estimulação	Isolada da pele de rã Altamente potente Sem uso clínico
Vareniclina	SNC Gânglios autônomos	Estimulação	Usada para a dependência de nicotina (ver Capítulo 50)
Suxametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Empregado na clínica como relaxante muscular
Decametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Sem uso clínico
Antagonistas			
Hexametônio	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Sem uso clínico
Trimetafana	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Redução da pressão arterial em cirurgia (uso raro)
Tubocurarina	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Atualmente, seu uso é raro
Pancurônio Atracúrio Vecurônio	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Amplamente utilizados como relaxantes musculares em anestesia

SNC, sistema nervoso central.

Fármacos que atuam sobre os gânglios autônomos 

Estimulantes ganglionares

- Esses compostos englobam **nicotina**, **dimetilfenil-piperazínio** (**DMPP**)
- Tanto os gânglios simpáticos quanto os parassimpáticos são estimulados e, por isso, os efeitos são complexos e incluem taquicardia e aumento da pressão arterial; efeitos variáveis sobre a motilidade e as secreções gastrintestinais; aumento das secreções brônquica, salivar e sudorípara. Há efeitos resultantes da estimulação de outras estruturas neuronais, que incluem as terminações nervosas sensitivas e noradrenérgicas
- A estimulação dos gânglios pode ser seguida de bloqueio por despolarização
- A **nicotina** também causa efeitos importantes sobre o sistema nervoso central
- A utilização terapêutica é limitada à cessação do tabagismo (**nicotina** e **vareniclina**).

Bloqueadores ganglionares

- Esses compostos englobam **hexametônio** e **tubocurarina** (e também **nicotina**; p. 185)
- Bloqueiam todos os gânglios autônomos e entéricos. Principais efeitos: hipotensão e perda dos reflexos cardiovasculares, inibição de secreções, paralisia gastrintestinal, comprometimento da micção
- São clinicamente obsoletos (historicamente: o primeiro fármaco no tratamento da hipertensão arterial).

■ Mecanismo de ação

Os agentes bloqueadores não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos (ver Capítulo 2) dos receptores da ACh situados na placa terminal.

▼ A quantidade de ACh liberada por um impulso nervoso geralmente excede em várias vezes o número de moléculas necessário para desencadear um potencial de ação na fibra muscular. Portanto, é necessário bloquear de 70 a 80% dos receptores para que a transmissão seja, de fato, interrompida. Em cada fibra muscular, a transmissão é do tipo "tudo ou nada", de modo que diferentes graus de bloqueio correspondem a porcentagens diferentes de fibras

musculares não responsivas. Nessa situação, quando a amplitude do ppt em todas as fibras está próxima do limiar (um pouco acima em algumas e um pouco abaixo em outras), pequenas variações na quantidade do transmissor liberado, ou na velocidade com que ele é destruído, terão grande efeito sobre a porcentagem de fibras que se contraem. Consequentemente, o grau do bloqueio varia de acordo com diversas circunstâncias fisiológicas (p. ex., frequência da estimulação, temperatura e atividade da colinesterase), que de outra forma têm efeito pequeno sobre a eficiência da transmissão.

Tabela 14.7 **Características dos fármacos bloqueadores neuromusculares.**[a]

Fármaco	Velocidade de início	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Tubocurarina	Lenta (> 5 min)	Longa (1 a 2 h)	Hipotensão (bloqueio ganglionar + liberação de histamina) Broncoconstrição (liberação de histamina)	Alcaloide vegetal. Atualmente, seu uso é raro O alcurônio é um derivado semissintético com propriedades similares, mas com menos efeitos colaterais
Pancurônio	Intermediária (2 a 3 min)	Longa (1 a 2 h)	Taquicardia modesta Hipertensão	Primeiro composto com base esteroide Melhor perfil de efeitos colaterais que a tubocurarina Amplamente utilizado O pipecurônio é similar
Vecurônio	Intermediária	Intermediária (30 a 40 min)	Poucos efeitos colaterais	Amplamente utilizado Eventualmente, causa paralisia prolongada, provavelmente graças a um metabólito ativo O rocurônio é similar, com início mais rápido

Atracúrio	Intermediária	Intermediária (< 30 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Mecanismo de eliminação incomum (degradação química não enzimática espontânea no plasma); degradação retardada pela acidose Amplamente utilizado O doxacúrio é quimicamente similar, mas estável no plasma, o que lhe dá uma duração de ação prolongada O cisatracúrio é o isômero ativo puro do atracúrio, mais potente, mas com menor liberação de histamina
Mivacúrio	Rápida (~ 2 min)	Curta (~ 15 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Fármaco novo, quimicamente similar ao atracúrio, mas inativado rapidamente pela colinesterase plasmática (por isso, tem ação mais prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase [p. 189 e ver Capítulo 12])
Suxametônio	Rápida	Curta (~ 10 min)	Bradicardia (efeito agonista muscarínico) Arritmias cardíacas (aumento da concentração de K^+ do plasma – evitar em pacientes com queimaduras ou traumatismos graves) Aumento da pressão intraocular (efeito agonista nicotínico sobre os músculos extraoculares) Dor muscular no pós-operatório	Atua despolarizando a placa terminal (efeito agonista nicotínico) – o único fármaco desse tipo ainda em uso A paralisia é precedida de fasciculações musculares transitórias Duração da ação curta por causa da hidrólise pela colinesterase plasmática (ação prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase plasmática) Utilizado em procedimentos curtos (p. ex., intubação traqueal, eletroconvulsoterapia)

	O rocurônio tem início e recuperação similares e menos efeitos indesejáveis

[a]Ver as estruturas químicas em Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., Goodman-Gilman A. *et al.*, 2001. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. McGraw-Hill, New York.

Os agentes bloqueadores não despolarizantes também bloqueiam autorreceptores pré-sinápticos facilitadores, inibindo, assim, a liberação da ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor, resultando no fenômeno da "fadiga tetânica", usada por anestesistas para monitorar a recuperação pós-operatória da transmissão neuromuscular.

■ Efeitos dos f6rmacos bloqueadores nro despolarizantes

Os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são principalmente resultantes da paralisia motora, embora alguns deles também produzam efeitos autônomos clinicamente significativos.

▼ Os primeiros músculos a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla), característico da miastenia *gravis*, que é causada por autoanticorpos contra os nAChR (pp. 195-196), e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe (causando dificuldade para deglutir). Os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem. Um experimento realizado em 1947, no qual um heroico voluntário foi completamente curarizado enquanto consciente sob ventilação artificial, estabeleceu essa sequência ordenada da paralisia e mostrou que a consciência e a percepção da dor permaneceram totalmente normais, mesmo quando a paralisia era completa.[5]

Efeitos adversos

Um efeito indesejado importante da tubocurarina é a queda da pressão arterial, resultante, sobretudo, (a) do bloqueio simpático ganglionar e (b) da liberação de histamina dos mastócitos (ver Capítulo 18), que também pode provocar broncospasmo em indivíduos sensíveis. A liberação de histamina não está associada aos receptores nicotínicos, mas também ocorre com o **atracúrio** e o **mivacúrio** (bem como com alguns fármacos não relacionados farmacologicamente

com os bloqueadores não despolarizantes, como a morfina; ver Capítulo 43). Outros fármacos bloqueadores não despolarizantes não apresentam esses efeitos adversos. O **pancurônio** também bloqueia os receptores muscarínicos, particularmente no coração, o que acarreta taquicardia.

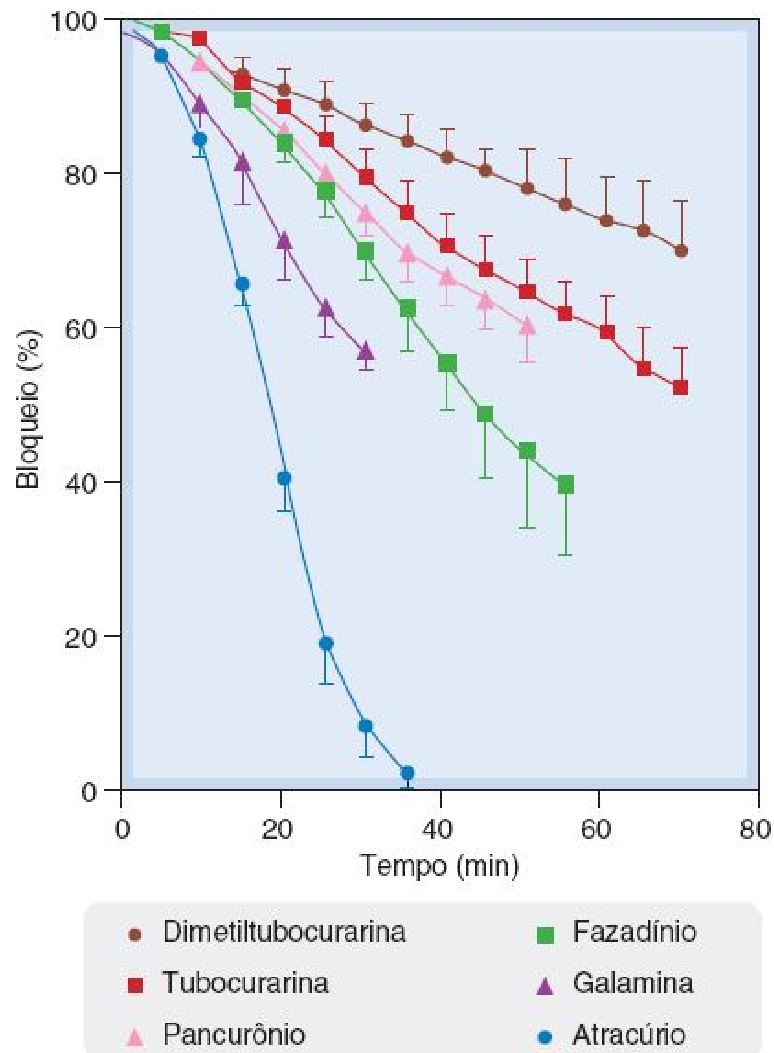


Figura 14.6 **Velocidade de recuperação de vários fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes em humanos.** Os fármacos foram administrados por via intravenosa a pacientes prestes a entrar em cirurgia. As doses foram exatamente suficientes para provocar um bloqueio de 100% da tensão tetânica do músculo adutor do polegar estimulado de modo indireto. A recuperação da tensão foi então acompanhada em função do tempo. (De Payne, J.P., Hughes, R., 1981. Br. J. Anaesth. 53, 45.)

■ Aspectos farmacocinéticos

Os fármacos bloqueadores neuromusculares são administrados por via intravenosa. Apresentam diferenças com relação à velocidade de início da ação e de recuperação (Figura 14.6 e Tabela 14.7).

A maioria dos agentes bloqueadores não despolarizantes é metabolizada pelo fígado ou eliminada de forma inalterada pela urina, com exceção do **atracúrio**, que sofre hidrólise espontânea no plasma, e do **mivacúrio**, que, assim como o **suxametônio** (ver adiante), é hidrolisado pela colinesterase do plasma. A duração da ação varia de 15 min a 1 a 2 h (ver Tabela 14.7) e, após esse período, o paciente recupera força suficiente para tossir e respirar de modo adequado. A via de eliminação é importante, pois muitos pacientes que se submetem a uma anestesia apresentam algum comprometimento da função renal ou hepática, que pode intensificar ou prolongar a paralisia de modo significativo.

O atracúrio foi desenvolvido para ser quimicamente instável em pH fisiológico (dividindo-se em dois fragmentos inativos por clivagem em um dos átomos de nitrogênio quaternário), apesar de permanecer estável quando armazenado em pH ácido. A duração de sua ação é curta, não sendo afetada pela função renal ou hepática. Contudo, como sua degradação depende muito do pH, sua ação torna-se consideravelmente mais curta durante a alcalose respiratória causada por hiperventilação.

Para minimizar as complicações respiratórias, é importante que a recuperação pós-operatória da força muscular seja rápida. Para reverter a ação de fármacos não despolarizantes no pós-operatório, em geral, emprega-se o inibidor de colinesterases **neostigmina** (Tabela 14.8); sendo necessária a administração conjunta de atropina para evitar efeitos parassimpatomiméticos indesejáveis.

▼ Os fármacos anticolinesterásicos *ultrapassam* a ação inibitória dos agentes não despolarizantes porque a liberação de ACh, protegida da hidrólise, pode difundir-se ainda mais dentro da fenda sináptica e acessar maior área da membrana pós-sináptica. Assim, a chance de uma molécula de ACh encontrar um receptor não ocupado, antes de ser hidrolisada, é aumentada. Esse feito de difusão parece ser mais importante do que uma verdadeira interação de competição, uma vez que é improvável que ocorra dissociação apreciável do antagonista no curto espaço de tempo em que a ACh está presente. Em contraste, o bloqueio despolarizante não é afetado pelos fármacos

anticolinesterásicos, nem mesmo aumentado por meio da potenciação da ação despolarizante da ACh endógena.

Uma abordagem alternativa para a reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo **rocurônio** ou **vecurônio** é a utilização de ciclodextrina sintética, **sugamadex**, uma macromolécula que liga de forma seletiva os fármacos esteroides bloqueadores neuromusculares, resultando em um complexo inativo no plasma (Nicholson *et al*., 2007). Esse complexo é então eliminado inalterado na urina. O sugamadex reverte rapidamente o bloqueio, com poucos efeitos secundários.

Agentes bloqueadores despolarizantes

O suxametônio é o único agente despolarizante utilizado na clínica. Existem várias diferenças no padrão de bloqueio neuromuscular produzido por mecanismos despolarizantes e não despolarizantes:

- A fasciculação, observada com o suxametônio (ver Tabela 14.7) como um prelúdio para a paralisia, não ocorre com os fármacos não despolarizantes. A gravidade está ligada à dor muscular pós-operatória experienciada após a administração de suxametônio
- *Desvanecimento tetânico* (ver anteriormente) ocorre com os fármacos bloqueadores não despolarizantes, mas não com o suxametônio, que não bloqueia os nAChR pré-sinápticos.

■ Efeitos indesejados e perigos do suxametφnio

O suxametônio apresenta vários efeitos adversos (ver Tabela 14.7), mas continua sendo utilizado para procedimentos de curta duração, devido à recuperação rápida que se segue à administração intravenosa.

Bradicardia. Pode ser evitada pelo uso de atropina e é resultante de ação muscarínica direta.

Liberação de potássio. O aumento da permeabilidade das placas terminais motoras a cátions faz com que o músculo perca K^+ e, como consequência, ocorra pequena elevação na concentração plasmática de K^+. Normalmente isso não é importante, mas pode ser um problema após traumatismo, queimaduras ou lesões que provoquem desnervação muscular (Figura 14.7). A desnervação aumenta a elevação na concentração plasmática de K^+ causada pelo suxametônio, porque leva a uma proliferação dos receptores da ACh até regiões da fibra muscular distantes das placas terminais (ver Capítulo 13), de modo que uma área muito maior da

membrana se torna sensível ao suxametônio. A hiperpotassemia resultante pode ser suficiente para causar arritmia ventricular ou parada cardíaca.

Tabela 14.8 **Fármacos anticolinesterásicos.**

Fármaco	Estrutura	Duração da ação	Principal local de ação	Observações
Edrofônio		Curta	JNM	Utilizado principalmente no diagnóstico da miastenia *gravis* Ação muito curta para ter uso terapêutico
Neostigmina		Média	JNM	Utilizada IV para reverter o bloqueio neuromuscular competitivo Utilizada VO no tratamento da miastenia *gravis* Efeitos colaterais viscerais
Fisostigmina		Média	P	Utilizada em forma de colírio no tratamento do glaucoma
Piridostigmina		Média	JNM	Utilizada VO no tratamento da miastenia *gravis* Mais bem absorvida que a neostigmina e tem duração de ação mais prolongada
Diflos		Longa	P	Organofosforado altamente tóxico, com

				ação muito prolongada Tem sido utilizado em forma de colírio em casos de glaucoma
Ecotiopato		Longa	P	Utilizado em forma de colírio no tratamento do glaucoma Ação prolongada; pode causar efeitos sistêmicos
Paration		Longa	–	Convertido em metabólito ativo pela substituição do enxofre por oxigênio Utilizado como inseticida, mas também causa envenenamento em humanos

Outros fármacos anticolinesterásicos desenvolvidos para o tratamento de demência são descritos no Capítulo 41.

JNM, junção neuromuscular; *P*, junção pós-ganglionar parassimpática.

Aumento da pressão intraocular. Não é usual que os músculos extraoculares apresentem uma população de fibras com nAChR distribuídos ao longo do seu comprimento, em vez de estarem localizados na placa terminal motora. Estes respondem ao suxametônio com uma contração sustentada, aplicando pressão ao globo ocular. É particularmente importante evitar esse aumento da pressão quando houver alguma lesão no globo ocular.

Paralisia prolongada. A ação do suxametônio, administrado como *bolus* intravenoso para produzir relaxamento durante a intubação traqueal, costuma durar apenas 2 a 6 min, pois o fármaco é hidrolisado pela colinesterase plasmática. Sua ação é prolongada por vários fatores que reduzem a atividade dessa enzima:

- Variantes genéticas, nas quais a colinesterase plasmática é anômala (ver Capítulo 12). Uma deficiência grave o bastante para aumentar a

duração da ação para 2 h ou mais ocorre aproximadamente em 1 em 3.500 indivíduos. Raramente, a enzima está completamente ausente, e a paralisia persiste por muitas horas. Os testes bioquímicos da atividade enzimática no plasma e a sua sensibilidade aos inibidores são utilizados clinicamente no diagnóstico deste problema; a determinação de genótipos é possível, mas ainda não é exequível no rastreamento de rotina, de modo a evitar o problema

- Fármacos anticolinesterásicos. O uso de organofosforados para tratamento de glaucoma (ver Tabela 14.4) pode inibir a colinesterase plasmática e prolongar a ação do suxametônio. Os substratos que competem com a colinesterase plasmática (p. ex., **procaína** e **propanidida**) também podem apresentar esse efeito
- Recém-nascidos podem apresentar colinesterase plasmática com baixa atividade e experimentar paralisia prolongada se forem tratados com suxametônio.

Hiperpirexia maligna. Trata-se de uma condição hereditária rara, resultante de mutação do canal para liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (o receptor para rianodina, ver Capítulo 4), que produz espasmo muscular intenso e elevação surpreendente da temperatura corporal quando certos fármacos são administrados (ver Capítulo 12). O suxametônio é atualmente o responsável mais comum, embora um episódio de hiperpirexia maligna também possa ser precipitado por uma variedade de outros fármacos. A hiperpirexia maligna está associada a mortalidade elevada (em torno de 65%), e é tratada com a administração de **dantroleno**, um fármaco que inibe a contração muscular ao impedir a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

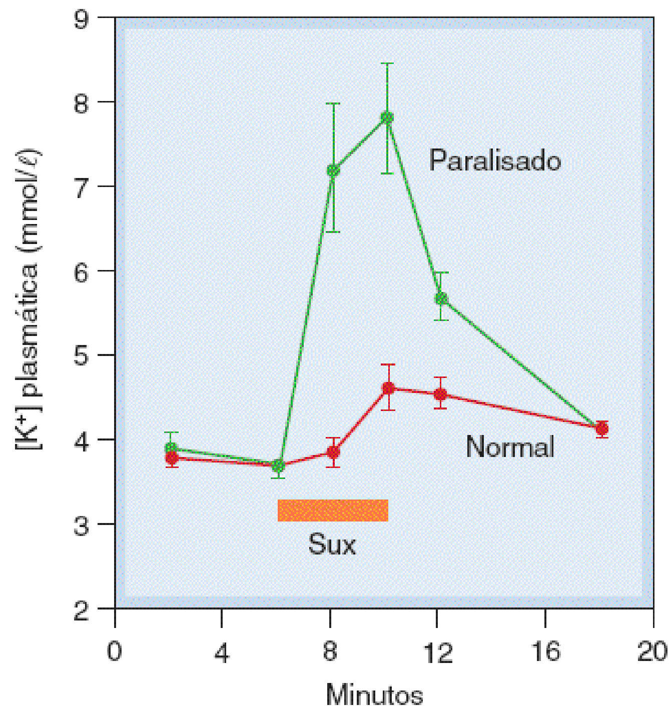


Figura 14.7 **Efeito do suxametônio (Sux) sobre a concentração plasmática de potássio em humanos.** O sangue foi coletado das veias de drenagem dos membros paralisados e não paralisados de sete pacientes com lesões traumáticas que se submeteram à cirurgia. As lesões haviam resultado em degeneração de nervos motores e, consequentemente, em supersensibilidade por desnervação dos músculos afetados. (De Tobey, R.E. et al., 1972. Anaesthesiology 37, 322.)

FБRMACOS QUE AGEM EM NHVEL PRЙ-SINБPTICO

Fбrmacos que inibem a sнntese de acetilcolina

As etapas da síntese da ACh nas terminações nervosas pré-sinápticas são mostradas na Figura 14.2. A etapa limitante da velocidade de síntese parece ser o transporte da colina para dentro da terminação nervosa. O **hemicolínio** bloqueia esse transporte e, consequentemente, inibe a síntese da ACh. Ele é útil como ferramenta experimental, mas não apresenta aplicação clínica. Seu efeito bloqueador sobre a transmissão ocorre lentamente, à medida que as reservas de ACh se esgotam. O **vesamicol**, que age bloqueando o transporte da ACh para dentro das vesículas sinápticas, tem efeito semelhante.

Fбrmacos que inibem a liberaзгo de acetilcolina

A liberação de ACh por um impulso nervoso envolve a entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa; a elevação da $[Ca^{2+}]_i$ estimula a exocitose e aumenta a velocidade de liberação quantal (Figura 14.2). Os agentes que inibem a entrada de Ca^{2+} incluem o Mg^{2+} e vários antibióticos aminoglicosídios (p. ex., **estreptomicina** e **neomicina**; ver Capítulo 52), que podem prolongar imprevisivelmente a paralisia muscular quando utilizados clinicamente em pacientes tratados com agentes bloqueadores neuromusculares como adjuvantes da anestesia geral.

Duas neurotoxinas potentes, a **toxina botulínica** e a **β-bungarotoxina**, atuam especificamente inibindo a liberação de ACh. A toxina botulínica é uma proteína produzida pelo bacilo anaeróbico *Clostridium botulinum*, um microrganismo capaz de se multiplicar nos alimentos em conserva e causar botulismo, um tipo extremamente grave de intoxicação alimentar.[6]

Fármacos bloqueadores neuromusculares 

- Substâncias que bloqueiam a captação de colina; por exemplo, o **hemicolínio** (não utilizado clinicamente)
- Substâncias que bloqueiam a liberação de acetilcolina: **antibióticos aminoglicosídios**, **toxina botulínica**
- Os fármacos utilizados para provocar paralisia durante a anestesia incluem:
  - Agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes: **suxametônio**, de ação curta, utilizado durante a indução da anestesia e intubação traqueal
  - Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: **tubocurarina**, **pancurônio**, **atracúrio**, **vecurônio**, **mivacurônio**. Estes bloqueiam os receptores nicotínicos de acetilcolina e diferem essencialmente na duração de ação. São utilizados para manter o relaxamento neuromuscular durante a cirurgia ou em pacientes que estão na unidade de tratamento intensivo que podem, de outra forma, experimentar espasmos musculares ou movimentos involuntários
- Características importantes dos fármacos bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes:
  - O bloqueio não despolarizante é revertido por fármacos anticolinesterásicos, ao passo que o bloqueio despolarizante não o é
  - Fármacos esteroides ("curônio") (**rocurônio**, **vecurônio**) são revertidos pelo **sugamadex**
  - O bloqueio despolarizante produz fasciculações iniciais e, frequentemente, dores musculares no pós-operatório
  - O **suxametônio** é hidrolisado pela colinesterase plasmática e costuma ter uma ação muito curta, mas pode causar paralisia de longa duração em indivíduos com deficiência congênita de colinesterase
- Principais efeitos colaterais: os primeiros derivados de curare causaram bloqueio ganglionar, liberação de histamina e, consequentemente, hipotensão e broncoconstrição; os fármacos bloqueadores não despolarizantes mais modernos apresentam menos efeitos colaterais; o **suxametônio** pode causar bradicardia, arritmias cardíacas em decorrência da liberação de K^+ (especialmente em pacientes

com queimaduras ou lesões traumáticas), aumento da pressão intraocular ou (em raros indivíduos geneticamente suscetíveis) hipertermia maligna.

▼ A potência da toxina botulínica é extraordinária, sendo a dose letal mínima para um camundongo inferior a 10^{-12} g – o que equivale a apenas uns poucos milhões de moléculas. Ela pertence a um grupo de exotoxinas bacterianas potentes que inclui as toxinas tetânica e diftérica. Essas toxinas contêm duas subunidades, uma das quais se liga a um receptor de membrana e é responsável pela especificidade celular. Por meio desse mecanismo, a toxina penetra na célula, na qual a outra subunidade produz o efeito tóxico. A toxina botulínica contém vários componentes (A-G, Zhongxing Peng Chen *et al*., 2012), que consistem em peptidases que clivam proteínas específicas envolvidas na exocitose (*sinaptobrevinas*, *sintaxinas* etc.; ver Capítulo 4), produzindo, desse modo, um bloqueio de longa duração da função sináptica. Cada componente da toxina inativa uma proteína funcional diferente – um ataque notavelmente bem coordenado por uma simples bactéria contra um componente vital da fisiologia dos mamíferos.

O envenenamento botulínico ("botulismo") causa paralisia parassimpática e motora progressiva, com boca seca, visão turva e dificuldade para deglutir, seguidas de progressiva paralisia respiratória. O tratamento com a antitoxina somente é efetivo quando administrado antes do aparecimento dos sintomas, visto que, após a toxina ligar-se aos receptores, sua ação não pode mais ser revertida. A mortalidade é elevada, e a recuperação leva várias semanas. Os anticolinesterásicos e os fármacos que aumentam a liberação do transmissor são ineficazes para a restauração da transmissão. A **toxina botulínica**, administrada por injeção local, tem inúmeros usos clínicos e cosméticos (um testemunho da máxima de Paracelso de que todos os fármacos são venenosos, dependendo da dosagem), incluindo:

- *Blefarospasmo* (espasmo persistente e incapacitante da pálpebra) e outras formas de movimentos involuntários, incluindo *distonia de torção* e *torcicolo espasmódico* (movimentos de rotação de, respectivamente, membros e pescoço)

- *Espasticidade* (rigidez excessiva do tônus muscular associada a danos cerebrais degenerativos ou a complicações no parto)
- *Incontinência urinária*, associada à hiperatividade da bexiga (uso intravesical)
- *Estrabismo* (por meio de injeções nos músculos extraoculares)
- *Hiper-hidrose* (por meio de injeções intradérmicas na pele da zona axilar), no tratamento da sudorese excessiva resistente a outros tratamentos
- *Sialorreia* (secreção salivar excessiva)
- *Profilaxia das dores de cabeça* (nos adultos com enxaqueca crônica e dores de cabeça frequentes)
- *Rugas da fronte* (quando injetada por via intradérmica, remove as rugas de expressão ao paralisar os músculos superficiais que franzem a pele).

As injeções precisam ser repetidas em um intervalo de poucos meses. A toxina botulínica é antigênica, e pode perder a eficácia devido à sua imunogenicidade. Existe risco de paralisia muscular geral, caso a toxina se espalhe para além da região da injeção.

▼ A β-bungarotoxina é uma proteína presente no veneno de várias serpentes da família das najas e tem ação semelhante à da toxina botulínica, embora seu componente ativo seja uma fosfolipase, e não uma peptidase. Esses venenos contêm também α-bungarotoxina (ver Capítulo 3), que bloqueia os receptores pós-sinápticos da ACh, de modo que, como se vê, esses animais cobrem todas as possibilidades no sentido de causar paralisia de suas vítimas.

FБRMACOS QUE INTENSIFICAM A TRANSMISSГO COLINЙRGICA

Os fármacos que intensificam a transmissão colinérgica atuam inibindo a colinesterase (o grupo principal) ou aumentando a liberação de ACh. Neste capítulo, enfocaremos as ações periféricas dessas substâncias; os fármacos que afetam a transmissão colinérgica do SNC, utilizados no tratamento da demência senil, são discutidos no Capítulo 41, que também aborda a *atrofia muscular espinal* – uma patologia rara caracterizada pela degeneração das células do corno

anterior na medula espinal e dos núcleos motores no tronco cerebral inferior, resultando em características clínicas reminescentes de botulismo infantil, causadas pela perda de uma proteína de sobrevivência no neurônio motor. Esses pacientes podem ser tratados com **nusinersena**, um oligonucleotídio *antisense* desenhado para aumentar a expressão da proteína de sobrevivência, administrado por via intratecal (ver Capítulos 9, 40 e 41).

Distribuiзro e funзro da colinesterase

Há dois tipos distintos de colinesterase, a *acetilcolinesterase* (AChE) e a *butirilcolinesterase* (BuChE, às vezes chamada de pseudocolinesterase), que apresentam estruturas moleculares muito semelhantes, mas que diferem com relação à distribuição, à especificidade por substrato e às funções. Ambas são formadas por subunidades globulares catalíticas, que constituem as formas solúveis encontradas no plasma (BuChE) e no líquido cefalorraquidiano (AChE). Em outros locais, as unidades catalíticas encontram-se ligadas a proteínas acessórias, que se ligam, como um grupo de balões, à membrana basal (na junção neuromuscular) ou à membrana neuronal nas sinapses neuronais colinérgicas (e também, estranhamente, à membrana dos eritrócitos, em que a função dessa enzima é desconhecida).

Nas sinapses colinérgicas, a AChE ligada age hidrolisando o transmissor liberado e encerra sua ação rapidamente. A AChE solúvel também está presente nas terminações nervosas colinérgicas, em que parece ter um papel na regulação da concentração de ACh livre, e de onde pode ser secretada; a função da enzima secretada ainda não está clara. A AChE é bastante específica para a ACh e para ésteres muito semelhantes a ela, como a metacolina. Certos neuropeptídios, como a substância P (ver Capítulo 19), são inativados pela AChE; no entanto, não se sabe se essa ação tem alguma importância fisiológica. Em geral, há uma fraca correspondência entre a distribuição das sinapses colinérgicas e a da AChE, tanto no cérebro quanto na periferia, e é muito provável que a AChE desempenhe outras funções sinápticas, além de neutralizar a ACh, embora os detalhes permaneçam obscuros (revisão de Zimmerman e Soreq, 2006).

A BuChE apresenta uma ampla distribuição, sendo encontrada em tecidos como fígado, pele, cérebro e musculatura lisa gastrintestinal, bem como no plasma, na sua forma solúvel. Não está particularmente associada às sinapses colinérgicas, e sua função fisiológica é incerta. Apresenta maior especificidade de substrato que a AChE. O substrato sintético butirilcolina é hidrolisado mais rapidamente que a ACh, e ocorre com outros ésteres, como a **procaína**, o **suxametônio** e a **propanidida** (um agente anestésico de ação curta; ver Capítulo 42). A enzima

plasmática tem função importante na inativação dos fármacos citados. Existem variantes genéticas raras da BuChE que implicam redução significativa da atividade (ver Capítulo 12), as quais são parcialmente responsáveis pelas variações observadas na duração da ação desses fármacos. A duração curta da ação da ACh administrada por via intravenosa (ver Figura 14.1) é consequência de sua rápida hidrólise no plasma. Em geral, a AChE e a BuChE mantêm a ACh do plasma em níveis abaixo do limite de detecção e, por essa razão, a ACh é estritamente um neurotransmissor, e não um hormônio.

▼ Tanto a AChE quanto a BuChE pertencem à classe das serina hidrolases, que engloba muitas proteases, dentre as quais a tripsina. O ponto ativo da AChE compreende duas regiões distintas (Figura 14.8): um *ponto aniônico* (resíduo de glutamato), que se liga à porção básica (colina) da ACh; e um *ponto esterásico* (*catalítico*) (histidina + serina). Como ocorre com outras serina hidrolases, o grupo ácido (acetil) do substrato é transferido para o grupo hidroxila da serina, e essa transferência produz (transitoriamente) uma molécula de enzima acetilada e uma molécula de colina livre. A hidrólise espontânea do grupo acetil da serina ocorre rapidamente, e o número global de moléculas recicladas (o *turnover*) de AChE é extremamente alto (mais de 10.000 moléculas de ACh hidrolisadas por segundo por um único ponto ativo).

Fármacos que inibem a colinesterase

Os agentes anticolinesterásicos de ação periférica, resumidos na Tabela 14.8, podem ser divididos em três grupos principais de acordo com a natureza de sua interação com o ponto ativo, que determina a duração de sua ação. A maioria deles inibe a AChE e a BuChE de modo aproximadamente igual. Os anticolinesterásicos de ação central, desenvolvidos para o tratamento da demência, são discutidos no Capítulo 41.

■ Anticolinesterásicos de ação curta

O único fármaco importante desse tipo é o **edrofônio**, um composto de amônio quaternário que se liga apenas ao ponto aniônico da enzima. A ligação iônica formada é facilmente reversível, e a ação do fármaco é muito breve. É utilizado principalmente com finalidades diagnósticas, visto que a melhora da força muscular observada com o uso de um anticolinesterásico é característica da

miastenia *gravis* (pp. 195-196), mas não ocorre quando a fraqueza muscular é resultante de outras causas.

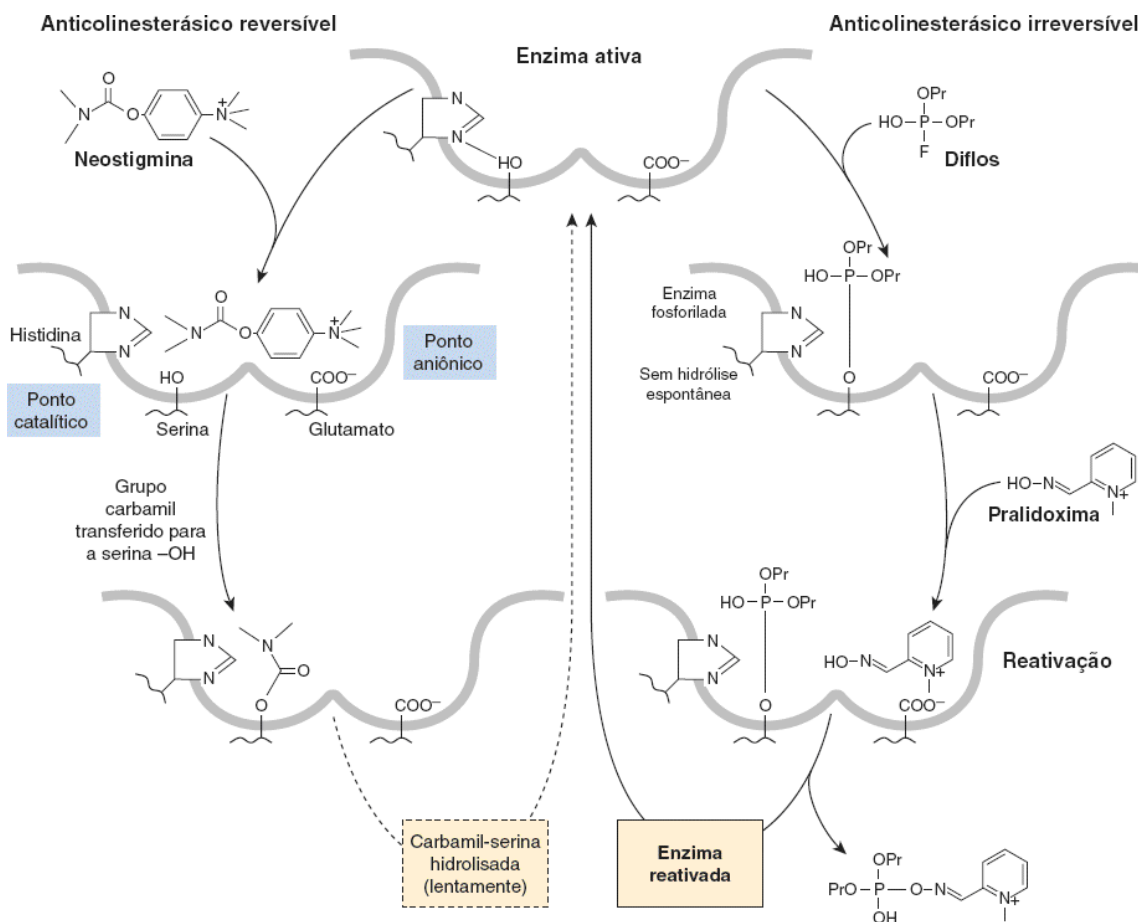


Figura 14.8 **Ação dos fármacos anticolinesterásicos.** Anticolinesterásico reversível (neostigmina): a recuperação da atividade por meio da hidrólise da enzima carbamilada requer vários minutos. Anticolinesterásico irreversível (diflos): a pralidoxima promove a reativação da enzima fosforilada. A representação do ponto ativo é puramente esquemática, não representando a estrutura real da molécula.

■ Anticolinester6sicos de dura3ro intermedi6ria

Estes englobam a **neostigmina** (prostigmina) e a **piridostigmina**, que são compostos de amônio quaternário de importância clínica, e a **fisostigmina** (eserina), uma amina terciária, que ocorre naturalmente na fava-de-calabar.[7]

Todos esses fármacos são carbamil-ésteres, em vez de acetil-ésteres, e contêm grupos básicos que se ligam ao ponto aniônico. A transferência do grupo carbamil

para o grupo hidroxila da serina do ponto esterásico ocorre da mesma forma que com a ACh, mas a enzima carbamilada sofre hidrólise muito mais lentamente (ver Figura 14.8), levando minutos em vez de microssegundos. Os fármacos anticolinesterásicos são, portanto, hidrolisados, mas a uma velocidade insignificante quando comparados com ACh; e a recuperação lenta da enzima carbamilada indica que a ação desses fármacos é bastante prolongada.

A **donepezila** é um fármaco ativo no SNC, desenvolvido para o tratamento da doença de Alzheimer (ver Capítulo 41).

■ Anticolinester6sicos irreversнveis

Os anticolinesterásicos irreversíveis (ver Tabela 14.8) são compostos de fósforo pentavalente que contêm um grupo lábil, como o fluoreto (no **diflos**), ou um grupo orgânico (no **paration** e no **ecotiopato**). Esse grupo é liberado, deixando fosforilado o grupo hidroxila da serina da enzima (Figura 14.8). A maioria desses compostos organofosforados, dos quais existem vários, foram desenvolvidos como armas, tais como o **sarin**, e o mais potente **VX** (10 mg em contato com a pele podem ser fatais), que ganharam notoriedade como um agente de assassinato patrocinado pelos governos.[8] Alguns são utilizados como pesticidas, bem como na prática clínica. Interagem apenas com o ponto esterásico da enzima e não apresentam um grupo catiônico. O **ecotiopato** é uma exceção, uma vez que dispõe de um grupo com nitrogênio quaternário que também se liga ao ponto aniônico.

A enzima fosforilada inativa é geralmente muito estável. Com fármacos como o diflos, não ocorre uma hidrólise apreciável, e a recuperação da atividade enzimática depende de síntese de novas moléculas da enzima, um processo que pode levar semanas. Com outros fármacos, como o ecotiopato, ocorre hidrólise no decorrer de alguns dias, de modo que sua ação não é estritamente irreversível. O diflos e o paration são substâncias apolares voláteis com alta lipossolubilidade, rapidamente absorvidas através das membranas mucosas e até mesmo através da pele íntegra e da cutícula dos insetos; o uso desses agentes como arma química (gases tóxicos) ou como inseticidas baseia-se nessa propriedade. A ausência de um grupo quaternário que confira especificidade indica que a maioria desses fármacos bloqueia outras serina hidrolases (p. ex., tripsina e trombina), embora seus efeitos farmacológicos decorram principalmente da inibição da colinesterase.

■ Efeitos dos f6rmacos anticolinester6sicos

Os inibidores da colinesterase afetam tanto as sinapses colinérgicas periféricas quanto as centrais.

Além disso, alguns compostos organofosforados são capazes de produzir uma forma grave de neurotoxicidade.

Efeitos sobre as sinapses colinérgicas autonômicas. Esses efeitos refletem principalmente o aumento da atividade da ACh nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (*i. e.*, aumento das secreções das glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e gastrintestinais; aumento da atividade peristáltica; broncoconstrição; bradicardia e hipotensão; constrição pupilar; fixação da acomodação da visão para perto; queda da pressão intraocular). Doses grandes são capazes de estimular e, posteriormente, bloquear, os gânglios autônomos, produzindo efeitos autônomos complexos. O bloqueio, quando ocorre, consiste em um bloqueio por despolarização e está associado ao acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos orgânicos. A neostigmina e a piridostigmina tendem a afetar mais a transmissão neuromuscular que o sistema autônomo, ao passo que a fisostigmina e os organofosforados mostram padrão oposto. O motivo não está claro, mas o uso terapêutico tira proveito dessa seletividade parcial.

A intoxicação aguda por anticolinesterásicos (p. ex., pelo contato com inseticidas ou com gases tóxicos utilizados em armas químicas) causa bradicardia grave, hipotensão e dificuldade para respirar. Quando ocorre também bloqueio neuromuscular despolarizante e efeitos centrais (adiante), o resultado pode ser fatal.

Efeitos sobre a junção neuromuscular. Os agentes anticolinesterásicos aumentam a força da contração de um músculo estimulado por meio de seu nervo motor, graças à descarga repetitiva na fibra muscular associada a um prolongamento do ppt. Em geral, a ACh é hidrolisada tão rapidamente, que cada estímulo dá início a apenas um potencial de ação na fibra muscular. Contudo, quando a AChE está inibida, surge uma curta série de potenciais de ação na fibra muscular e, como consequência, uma tensão maior. Muito mais importante, no entanto, é o efeito produzido quando a transmissão é bloqueada por um agente bloqueador não despolarizante, como o pancurônio. Nesse caso, a adição de um anticolinesterásico pode restaurar drasticamente a transmissão. Quando um grande número de receptores é bloqueado, a maior parte das moléculas de ACh encontrará geralmente moléculas de AChE, e será destruída por elas antes de alcançar um receptor vago. A inibição da AChE dá às moléculas de ACh uma chance maior de encontrar um receptor vago antes de serem destruídas e, como consequência, aumenta o ppt de tal modo, que ele alcança o limiar. Na miastenia *gravis* (pp. 195-196), a transmissão não ocorre porque há pouquíssimos receptores da ACh, e, nesse caso, a inibição da colinesterase melhora a transmissão, assim como faz com o músculo curarizado.

Em grandes doses, como pode acontecer nas intoxicações, os anticolinesterásicos causam inicialmente espasmos musculares. Isso ocorre porque a liberação espontânea de ACh pode dar origem a potenciais de ação na placa terminal que alcançam o limiar de disparo. Posteriormente, pode surgir paralisia em decorrência de bloqueio por despolarização, que está associado a um acúmulo de ACh.

Efeitos sobre o SNC. Os compostos terciários, como a fisostigmina, e os organofosforados apolares atravessam livremente a barreira hematencefálica e afetam o cérebro. O resultado é uma excitação inicial, que pode causar convulsões, seguida de depressão, que pode causar perda da consciência e insuficiência respiratória. Esses efeitos centrais resultam principalmente da ativação de receptores muscarínicos da ACh e são antagonizados pela atropina. O uso de anticolinesterásicos no tratamento da demência senil é discutido no Capítulo 41.

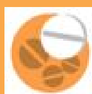
Colinesterase e fármacos anticolinesterásicos 

- Há duas formas principais de colinesterase: a *acetilcolinesterase* (AChE), que está sobretudo ligada a membranas, é relativamente específica para a acetilcolina e é responsável pela rápida hidrólise da acetilcolina nas sinapses colinérgicas; e a *butirilcolinesterase* (BuChE) ou pseudocolinesterase, que é relativamente não seletiva e encontrada no plasma e em muitos tecidos. Ambas as enzimas pertencem à família das serina hidrolases
- Há três tipos principais de fármacos anticolinesterásicos: de ação curta (**edrofônio**); de duração média (**neostigmina**, **fisostigmina**); e irreversíveis (**organofosforados**, **diflos** e **ecotiopato**). Diferem quanto à natureza da interação química que estabelecem com o ponto ativo da colinesterase
- Os efeitos dos fármacos anticolinesterásicos são resultantes principalmente da intensificação da transmissão colinérgica nas sinapses colinérgicas autonômicas e na junção neuromuscular. Os anticolinesterásicos que atravessam a barreira hematencefálica (p. ex., **fisostigmina**, organofosforados) também causam efeitos acentuados sobre o sistema nervoso central. Os efeitos autonômicos incluem bradicardia, hipotensão, excesso de secreções, broncoconstrição, hipermotilidade gastrintestinal e redução da pressão intraocular. A ação neuromuscular causa fasciculação muscular e aumento da força de contração e pode produzir bloqueio por despolarização
- O envenenamento por anticolinesterásicos pode resultar da exposição a inseticidas ou gases neurotóxicos

Toxicidade dos organofosforados. Muitos organofosforados podem provocar um tipo grave de degeneração tardia de nervos periféricos, que causa fraqueza e comprometimento sensorial progressivos. Esse problema não é observado com os anticolinesterásicos utilizados na clínica, mas ocasionalmente resulta do envenenamento acidental por inseticidas ou por gases neurotóxicos. Em 1931, cerca de 20.000 indivíduos nos EUA foram intoxicados, alguns de modo fatal, após ingestão de suco de fruta contaminado com um inseticida organofosforado, e outros surtos semelhantes já foram registrados. O mecanismo dessa reação é apenas parcialmente compreendido, mas parece resultar da inibição de uma

esterase-alvo de neuropatia distinta da colinesterase. A exposição crônica de trabalhadores agrícolas e outros profissionais a baixos níveis de pesticidas organofosforados foi associada a perturbações neurocomportamentais (Blanc-Lapierre *et al*., 2013). Outras hidrolases de serina além da acetilcolinesterase podem ser alvos organofosforados secundários, incluindo esterases-alvo de neuropatia, lipases e hidrolases de endocanabinoides (Casida, 2017).

Os principais usos dos anticolinesterásicos estão resumidos no boxe clínico (a seguir).

Usos clínicos dos anticolinesterásicos 

- Reversão da ação de fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes depois de uma cirurgia (**neostigmina**). A **atropina** deve ser administrada para limitar os efeitos parassimpáticos
- Tratamento da miastenia *gravis* (**neostigmina** ou **piridostigmina**)
- Como auxílio diagnóstico de miastenia *gravis* e para diferenciar a fraqueza causada por superdosagem de um anticolinesterásico ("crise colinérgica") da fraqueza observada na miastenia propriamente dita ("crise miastênica"): **edrofônio**, um fármaco de ação curta administrado por via intravenosa
- Na doença de Alzheimer (p. ex., **donepezila**; ver Capítulo 41)
- No glaucoma (colírio à base de **ecotiopato**).

Reativaзro da colinesterase

A hidrólise espontânea da colinesterase fosforilada é extremamente lenta; assim, o envenamento por organofosfatos necessita de atenção e cuidados prolongados. A **pralidoxima** (ver Figura 14.8) reativa a enzima ao levar um grupo oxima à estreita proximidade do ponto esterásico fosforilado. Esse grupo tem forte ação nucleofílica, que atrai o grupo fosfato e o afasta do grupo hidroxila da serina da enzima. A Figura 14.9 mostra a eficácia da pralidoxima na reativação da atividade da colinesterase plasmática de um indivíduo que sofreu envenenamento. A principal limitação no emprego dessa substância como antídoto para o envenenamento por organofosforados consiste no fato de que, em poucas horas, a enzima fosforilada sofre alteração química ("envelhecimento") que a torna não mais suscetível à reativação; por essa razão, a pralidoxima precisa ser administrada

o mais cedo possível para que funcione. A pralidoxima não penetra no cérebro, mas já foram desenvolvidos compostos afins para tratamento dos efeitos centrais do envenenamento por organofosforados.

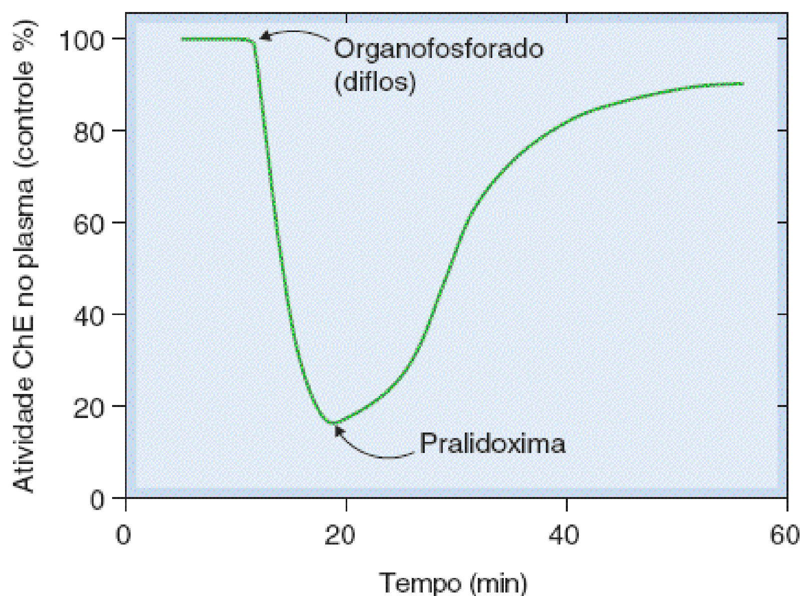


Figura 14.9 **Reativação da colinesterase (ChE) plasmática em um voluntário por injeção intravenosa de pralidoxima.**

■ Miastenia *gravis*

▼ A junção neuromuscular é uma estrutura robusta que raramente falha; duas das poucas perturbações da junção neuromuscular são a miastenia *gravis* e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (p. 196). A miastenia *gravis* acomete cerca de 1 em 2.000 indivíduos, com frequência, mas nem sempre, mulheres jovens que são particularmente suscetíveis a patologias autoimunes. É caracterizada por aumento de fraqueza e fatigabilidade dos músculos esqueléticos, resultante do comprometimento da transmissão neuromuscular. A tendência para falha da transmissão durante atividades repetitivas pode ser observada na Figura 14.10. Os músculos não conseguem produzir uma contração prolongada, resultando na característica queda das pálpebras e visão dupla na tentativa de sustentar o olhar conjugado lateral. A eficácia dos fármacos anticolinérgicos na

melhora da força muscular na miastenia foi descoberta em 1931, muito antes de se compreender a fisiopatologia da doença.

O motivo da falha na transmissão consiste em uma resposta autoimune que leva aos nAChR da junção neuromuscular. Essa causa foi identificada pela primeira vez em estudos que mostraram que o número de pontos para ligação da bungarotoxina nas placas terminais de pacientes miastênicos estava reduzido em cerca de 70%, quando comparado com o dos indivíduos normais. Suspeitava-se de que a miastenia tivesse uma base imunológica, porque a doença é por vezes acompanhada de um tumor do timo, e a exerese tímica melhora os sintomas motores. A imunização de coelhos com receptores purificados da ACh provoca, após algum tempo, uma doença muito semelhante à miastenia *gravis* humana. A presença de anticorpos contra a proteína dos receptores da ACh pode ser detectada no soro de pacientes miastênicos, mas a razão do desenvolvimento da resposta autoimune em humanos é desconhecida (Gilhus, 2016).

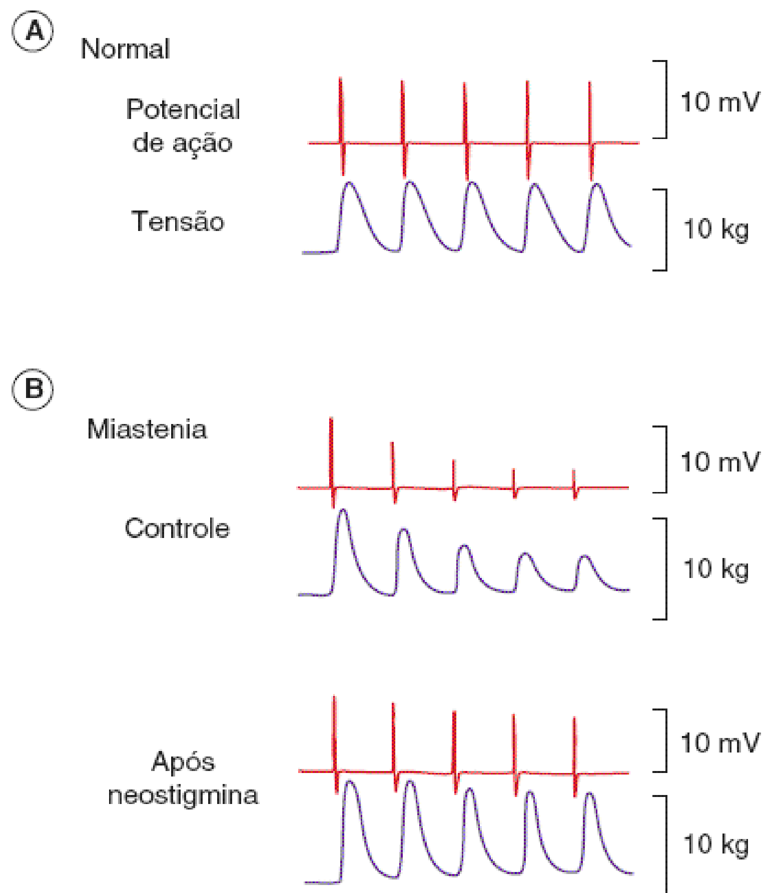


Figura 14.10 **Transmissão neuromuscular em indivíduo normal e em paciente com miastenia.** A atividade elétrica foi registrada com um eletrodo de agulha colocado no músculo adutor do polegar em resposta à estimulação do nervo ulnar (3 Hz) no punho. No indivíduo normal, as respostas elétrica e mecânica são bem sustentadas. No paciente miastênico, a transmissão falha rapidamente quando o nervo é estimulado. O tratamento com neostigmina melhora a transmissão. (De Desmedt, J.E., 1962. Bull. Acad. R. Med. Belg. VII 2, 213.)

A melhora da função neuromuscular resultante do tratamento com anticolinesterásicos (mostrada na Figura 14.10) pode ser notável; contudo, se a doença progredir muito, o número de receptores remanescentes poderá ser insuficiente para produzir um ppt adequado e, como consequência, os fármacos anticolinesterásicos deixarão de ser eficazes.

As estratégias alternativas para o tratamento da miastenia consistem na remoção dos anticorpos circulantes por meio de plasmaférese, que

é temporariamente eficaz, ou, para obter um efeito mais prolongado, inibição da produção de anticorpos por meio da administração de fármacos imunossupressores (p. ex., **prednisolona**, **azatioprina**, **micofenolato**, **ciclosporina** e **tacrolimo**; ver Capítulo 27) ou timectomia.

OUTROS FБRMACOS QUE INTENSIFICAM A TRANSMISSГO COLINЙRGICA

Há muitos anos, observou-se que o **tetraetilamônio**, bloqueador do canal de potássio e bloqueador ganglionar, podia reverter a ação bloqueadora neuromuscular da tubocurarina ao prolongar o potencial da ação no nervo terminal, e assim aumentar a liberação de transmissores induzida pela estimulação nervosa. Posteriormente, foram desenvolvidos fármacos bloqueadores dos canais de potássio mais potentes e seletivos, como a **amifampridina**. Esses fármacos não são seletivos para os nervos colinérgicos, mas aumentam a liberação de muitos transmissores diferentes. A amifampridina é utilizada no tratamento da fadiga muscular associada à síndrome miastênica de Lambert-Eaton, uma complicação de determinadas doenças neoplásticas, nas quais a liberação de ACh é inibida pelo fato de os anticorpos antitumorais reagirem com os canais de Ca^{2+} na membrana pré-sináptica.

REFERКNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura complementar

Changeux, J.P., 2012. The nicotinic acetylcholine receptor: the founding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. J. Biol. Chem. 287, 40207–40215. (*Minirrevisão que descreve como a eletrofisiologia, a farmacologia e a bioquímica juntaram forças para identificar o mecanismo que transduz um sinal químico em um sinal elétrico. O receptor nicotínico é pai fundador da família de receptores membranares pentaméricos – ver Figura 3.4*)

Fagerlund, M.J., Eriksson, L.I., 2009. Current concepts in neuromuscular transmission. Br. J. Anaesth. 103, 108–114. (*Concentra-se em achados de potencial importância clínica*)

Nicholls, J.G., Martin, A.R., Fuchs, P.A., Brown, D.A., Diamond, M.E., Weisblat, D., 2012. From neuron to brain, fifth ed. Sinauer, Sunderland. (*Excelente livro-texto geral*)

Receptores da acetilcolina

Carruthers, S.P., Gurrich, C.T., Rossell, S.L., 2015. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. Neurosci. Biobehav. Rev. 55, 393–402. (*A manipulação dos receptores M1 e M4 é uma promessa no tratamento do comprometimento cognitivo na esquizofrenia*)

Dinely, K.T., Pandya, A.A., Yakel, J.L., 2015. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. Trends Pharmacol. Sci. 36, 96–108. (*Os receptores nACh estão amplamente distribuídos nos neurônios do SNC e em células não neuronais, participando na ansiedade, no processamento central da dor, na ingestão de alimentos, no comportamento aditivo da nicotina e na função cognitiva. Existem nove subunidades diferentes no cérebro dos mamíferos, reunidas em vários complexos pentaméricos*)

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., et al., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. FEBS J. 274, 3799–3845. (*Revisão excelente e abrangente*)

Kruse, A.C., Kobilka, B.K., Gautam, D., et al., 2014. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 13, 549–560. (*A descoberta das estruturas em repouso e ativas dos receptores, bem como o conhecimento do controle alostérico, deverá conduzir a novos fármacos seletivos para subtipos de receptores muscarínicos*)

Nickols, H.H., Conn, P.J., 2014. Development of allosteric modulators of GPCRs for the treatment of CNS disorders. Neurobiol. Dis. 61 (Special Issue), SI 55–SI 71. (*Descreve o desenvolvimento de novos moduladores alostéricos [incluindo moduladores dos receptores muscarínicos] como potenciais agentes terapêuticos*)

Southan, C., Sharman, J.L., Benson, H.E., et al., 2016. The IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. Nucl. Acids Res. 44 (Database Issue), D1054–D1068. (*Ver Receptores da acetilcolina [muscarínicos], Receptores da acetilcolina nicotínicos*)

Wessler, I., Kirkpatrick, C.J., 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. Br. J. Pharmacol. 154, 1558–1571. (*Resume as descobertas que revelam os diversos papéis da acetilcolina*)

Transmissão colinérgica

Gilhus, N.E., 2016. Myasthenia gravis. N. Engl. Med. 375, 2570–2581. (*Revisão recente*)

Fármacos que afetam a junção neuromuscular

Peng Chen, Z., Morris, J.G., Rodriguez, R.L., Shukla, A.W., Tapia-Nunez, J., Okun, M.S., 2012. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. Toxins (Basel) 4, 1196–1222. (*Analisa as recentes pesquisas sobre os sorótipos botulínicos A-G*)

Nicholson, W.T., Sprung, J., Jankowski, C.J., 2007. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. Pharmacotherapy 27, 1181–1188. (*Alternativa para a neostigmina*)

Cholinesterase

Blanc-Lapierre, A., Bouvier, G., Gruber, A., 2013. Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: results from the PHYTONER Study. Am. J. Epidemiol. 177, 1086–1096. (*Os distúrbios cognitivos em trabalhadores das vinhas podem estar associados com a exposição de organofosforados específicos durante períodos prolongados*)

Casida, J., 2017. Organophosphate xenobiotic toxicology. Ann. Rev. Pharmacol. Toxocol. 57, 309–327. (*Revisão tópica: outras hidrolases de serina além da acetilcolinesterase podem ser alvos secundários. "Os herbicidas organofosforados glifosato e glufosinato atuam nas plantas, mas não em animais, bloqueando a biossíntese de aminoácidos aromáticos e de glutamina, respectivamente, com a segurança para as culturas conferida pela sua expressão de alvos tolerantes ao herbicida e de enzimas desintoxicantes de bactérias."*)

Zimmerman, G., Soreq, H., 2006. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. Cell Tissue Res. 326, 655–669. (*Revisão da evidência que sugere outras funções da AChE além da hidrólise da ACh*)

[1] Ao contrário da maioria dos antagonistas, a galamina atua por intermédio de um mecanismo de inibição *alostérica* (*i. e*., atua em um local distinto do ponto de ligação da ACh).

[2] Conhecido também como **succinilcolina**.

[3] Dada a sua semelhança estrutural com a ACh, inicialmente assumiu-se que esses compostos competiam com a ACh pelo seu local de ligação. No entanto, sabe-se agora que eles atuam principalmente no bloqueio dos canais iônicos e não dos receptores.

[4] Por esse motivo, é seguro comer os animais mortos por flechas com curare.

[5] O risco de os pacientes acordarem paralisados durante a cirurgia e, consequentemente, terem memória do evento (consciência durante a anestesia) é uma questão séria.

[6] Entre os mais espetaculares surtos de envenenamento botulínico, está o incidente em Loch Maree na Escócia, em 1922, quando oito membros de uma pescaria morreram após consumir patê de pato no almoço. Seus funcionários, que certamente consumiram produtos mais baratos, sobreviveram. O dono da pousada cometeu suicídio.

[7] Também conhecida como eserê ou fava-de-ordálio. Na Idade Média, os extratos dessas favas eram utilizados para determinar a culpa ou a inocência de um indivíduo acusado de crime ou heresia. A morte do indivíduo indicava que ele era culpado.

[8] Em 13 de fevereiro de 2017, Kim Jong-nam, meio-irmão do líder norte-coreano Kim Jong-un, morreu após um ataque no Aeroporto Internacional de Kuala Lumpur. De acordo com as autoridades, ele foi assassinado por envenenamento com VX, encontrado na sua face. Posteriormente, as autoridades relataram que uma das mulheres suspeitas de aplicar o agente nervoso sofrera alguns sintomas físicos de envenamento por VX. O diretor de um programa de investigação do Middlebury Institute of International Studies em Monterey concluiu que os vapores VX teriam matado os suspeitos atacantes mesmo se tivessem utilizado luvas, sugerindo que o VX tenha sido aplicado como dois componentes não letais que seriam misturados para formar VX apenas na face da vítima (Wikipédia, acesso em 30 de julho, 2017).

Transmissão Noradrenérgica 15

CONSIDERA3XES GERAIS

Os neurônios noradrenérgicos periféricos e as estruturas que eles inervam são componentes fundamentais da função autonômica e são alvo de muitos fármacos terapêuticos. Neste capítulo, descrevem-se a fisiologia dos neurônios noradrenérgicos e as propriedades dos receptores adrenérgicos (receptores nos quais atuam a norepinefrina e a epinefrina), com uma discussão sobre as várias classes de fármacos que os afetam. Por conveniência, as tabelas finais deste capítulo trazem, de maneira resumida, muitas das informações farmacológicas.

CATECOLAMINAS

As catecolaminas contêm um núcleo catecol (anel benzênico com dois grupos hidroxila adjacentes) e uma cadeia lateral amina (Figura 15.1). As catecolaminas mais importantes são:

- *Norepinefrina (noradrenalina)*, transmissor liberado pelas terminações nervosas simpáticas
- *Epinefrina (adrenalina)*, hormônio secretado pelas células cromafins na medula da suprarrenal
- *Dopamina*, precursor metabólico da norepinefrina e epinefrina, e também transmissor/neuromodulador no sistema nervoso central (SNC)
- *Isoprenalina* (*isoproterenol*), derivado sintético da norepinefrina e ferramenta farmacológica.

CLASSIFICA3ГO DOS RECEPTORES ADRENЙRGICOS

Em 1896, Oliver e Schafer descobriram que a injeção intravenosa de extratos de glândulas suprarrenais em gatos anestesiados causou aumento na pressão arterial. A epinefrina foi

identificada como o princípio ativo e, em 1913, foi mostrado por Dale originar dois tipos distintos de efeitos vasculares: vasoconstrição em certos leitos vasculares e vasodilatação em outros. Dale demonstrou que o componente vasoconstritor desaparecia se o animal recebesse previamente uma injeção de um derivado do esporão de centeio (*ergot*)[1] (ver Capítulo 16), e observou que a epinefrina causava, então, queda da pressão arterial em vez de elevação, fazendo lembrar a sua demonstração dos componentes nicotínicos e muscarínicos independentes da ação da acetilcolina (ver Capítulo 14). Ele evitou interpretar essa observação quanto aos tipos diferentes dos receptores, mas trabalhos farmacológicos posteriores, iniciados pelo de Ahlquist, mostraram claramente a existência de várias subclasses dos receptores adrenérgicos com distintas ações e distribuição nos tecidos (Tabela 15.1).

Ahlquist, em 1948, verificou que a ordem das potências de várias catecolaminas, incluindo epinefrina, norepinefrina e isoprenalina, seguia dois padrões distintos, dependendo da resposta que estava sendo medida. Ele postulou a existência de dois tipos de receptores, α e β, definidos em termos da potência dos agonistas, como se segue:

α: norepinefrina > epinefrina > isoprenalina
β: isoprenalina > epinefrina > norepinefrina

Reconheceu-se então que certos alcaloides derivados do esporão do centeio, que Dale estudara, agem como antagonistas seletivos dos receptores α-adrenérgicos, e que o fenômeno da inversão vasomotora da epinefrina de Dale refletia, portanto, a manifestação dos efeitos da epinefrina sobre receptores β, pelo bloqueio dos receptores α-adrenérgicos. Os antagonistas seletivos dos receptores β-adrenérgicos somente foram desenvolvidos a partir de 1955, quando seus efeitos confirmaram plenamente a classificação original de Ahlquist e também sugeriram a existência de subdivisões adicionais dos receptores α e β-adrenérgicos. Subsequentemente, observou-se que existem dois subtipos de receptores α (α_1 e α_2), cada um compreendendo três subclasses (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} e α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}) e três subtipos de receptor β (β_1, β_2 e β_3) – ao todo, nove subtipos distintos –, todos os quais são típicos receptores acoplados à proteína G (Tabela 15.2). Variantes genéticas dos receptores β_1 e β_2 ocorrem em humanos e influenciam os efeitos de agonistas e antagonistas (Ahles e Engelhardt, 2014). Evidências originadas de experimentos com agonistas e antagonistas específicos, assim como estudos sobre camundongos “nocaute” para receptores (Philipp e Hein, 2004), mostraram que os receptores α_1 são particularmente importantes no sistema cardiovascular e no trato urinário baixo, enquanto os receptores α_2 são predominantemente neuronais e atuam inibindo a liberação do transmissor tanto no cérebro quanto nas terminações nervosas periféricas. O subtipo α_{2B} parece estar envolvido na neurotransmissão na medula espinal e o α_{2C} na regulação da liberação de catecolaminas da medula suprarrenal (Alexander *et al.*, 2015), mas as distintas funções das diferentes subclasses de receptores adrenérgicos α_1 e α_2 permanecem, em sua maior parte, obscuras; são frequentemente coexpressas nos mesmos tecidos e podem formar heterodímeros, tornando difícil a análise farmacológica.

Cada um dos três principais subtipos de receptores está associado a um sistema específico de segundos mensageiros (ver Tabela 15.2). Assim, os receptores α_1 estão acoplados, através da Gq, à fosfodiesterase C e produzem seus efeitos majoritariamente pela liberação de Ca^{2+} intracelular; os receptores α_2 acoplam-se através de Gi/Go para inibir a adenilil ciclase e, desse modo, reduzem a formação de cAMP, bem como inibem os canais de Ca^{2+} e ativam os canais de K^+; e todos os três tipos de pares de receptores β ligam-se através de Gs para estimular a adenilil ciclase. Os agonistas β-adrenérgicos podem atuar não apenas por meio da formação de cAMP, mas também por outras vias de transdução de sinal (p. ex., a via da proteinoquinase ativada por mitógeno [MAP], que pode ser importante nas ações tróficas; ver Capítulo 3 e p. 212, adiante). Os principais efeitos produzidos pelos adrenorreceptores e os principais fármacos que atuam sobre eles são mostrados nas Tabelas 15.1 e 15.2.

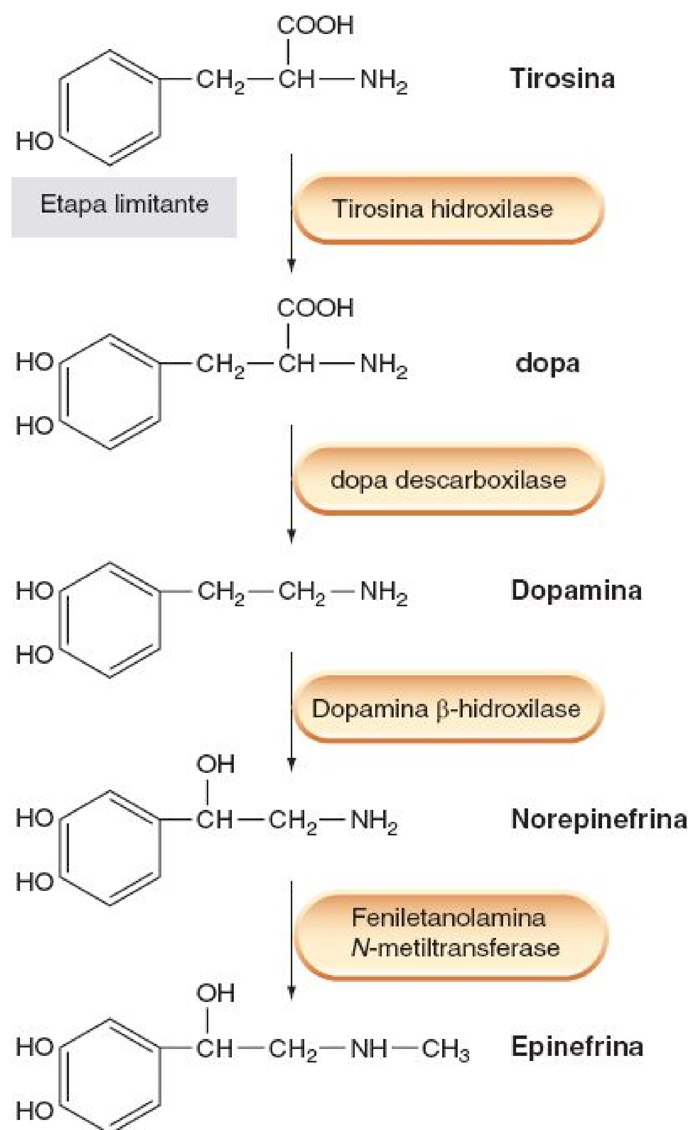


Figura 15.1 **Estruturas das principais catecolaminas.**

A distinção entre receptores β_1 e β_2 adrenérgicos é importante, pois os receptores β_1 são encontrados principalmente no coração, no qual são responsáveis pelos efeitos inotrópicos e cronotrópicos das catecolaminas (ver Capítulo 22), enquanto os receptores β_2 são responsáveis pelo relaxamento da musculatura lisa em vários órgãos, mais importante nos pulmões, onde relaxam os bronquíolos e aliviam a broncoconstrição nos asmáticos, um efeito terapêutico útil (ver Capítulo 29). Os efeitos cardíacos podem ser prejudiciais, predispondo a arritmias cardíacas e aumentando a demanda de oxigênio pelo miocárdio (ver Capítulo 22); consequentemente, esforços consideráveis têm sido feitos para descobrir β_2-agonistas seletivos para relaxar o músculo liso sem afetar o coração e antagonistas β_1 seletivos para exercer um efeito útil de bloqueio no coração sem bloquear os receptores β_2 ao mesmo tempo (ver Tabela 15.1). Os fármacos disponíveis não são completamente específicos, e os antagonistas seletivos β_1 comercializados também exercem alguma ação nos receptores β_2, o que pode causar efeitos indesejáveis, como a broncoconstrição.

Classificação dos receptores adrenérgicos 

- A principal classificação farmacológica em subtipos α e β baseou-se originalmente na ordem de potência de agonistas e, posteriormente, em antagonistas seletivos
- Subtipos dos receptores adrenérgicos:
  - Dois principais subtipos de receptor α, α_1 e α_2, divididos cada um deles em três subtipos adicionais (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} e α_{2A}, α_{2B}, α_{2C})
  - Três subtipos de receptores β-adrenérgicos (β_1, β_2, β_3)
  - Todos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3)
- Segundos mensageiros:
  - Os receptores α_1-adrenérgicos ativam a fosfolipase C, produzindo trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros
  - Os receptores α_2-adrenérgicos inibem a adenilil ciclase, (mas o cAMP é geralmente baixo), e também modulam os canais de Ca^{2+} e K^+
  - Todos os tipos de receptores β estimulam a adenilil ciclase
- Os principais efeitos da ativação dos receptores são os seguintes:
  - Receptores α_1: vasoconstrição, relaxamento da musculatura lisa gastrintestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática
  - Receptores α_2: inibição da liberação de transmissores (incluindo a liberação de norepinefrina e acetilcolina pelos nervos autônomos), causada pela abertura dos canais de K^+ e inibição dos canais de Ca^{2+}, agregação plaquetária, contração do músculo liso vascular, inibição da liberação de insulina
  - Receptores β_1: aumento da frequência e da força de contração cardíacas, hipertrofia cardíaca tardia
  - Receptores β_2: broncodilatação, vasodilatação, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremores musculares
  - Receptores β_3: lipólise e termogênese; relaxamento do músculo detrusor da bexiga.

Com relação ao controle vascular, é importante observar que ambos os subtipos de receptores, α e β-adrenérgicos, são expressos em células musculares lisas, terminações nervosas e células endoteliais, e seus papéis na regulação fisiológica e nas respostas farmacológicas do sistema cardiovascular estão apenas parcialmente elucidados (Guimaraes e Moura, 2001).

FISIOLOGIA DA TRANSMISSÃO NORADRENÉRGICA

NEURÔNIO NORADRENÉRGICO

Os neurônios noradrenérgicos na periferia são neurônios pós-ganglionares simpáticos, cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios simpáticos (ver Capítulo 13). Eles geralmente têm axônios longos[2] que terminam em uma série de varicosidades inseridas ao longo da rede de ramos terminais. Essas varicosidades contêm numerosas vesículas sinápticas, que são os locais de síntese e liberação de norepinefrina e mediadores coliberados, tais como ATP e neuropeptídio Y (ver Capítulo 13), que são armazenados em vesículas e liberados por exocitose (ver Capítulo 4). Na maioria dos tecidos periféricos, o conteúdo tecidual de norepinefrina acompanha estreitamente a densidade da inervação simpática. À exceção da medula da suprarrenal, as terminações nervosas simpáticas são responsáveis por todo o conteúdo de norepinefrina dos tecidos periféricos. Órgãos como coração, baço, canais deferentes e alguns vasos sanguíneos são particularmente ricos em norepinefrina (5 a 50 nmol/g de tecido) e foram amplamente usados em estudos da transmissão noradrenérgica. Para informação detalhada sobre neurônios noradrenérgicos, ver Robertson (2004) e Cooper *et al*. (2002).

Tabela 15.1 **Distribuição e efeitos dos receptores adrenérgicos.**

Tecidos e efeitos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Músculo liso					
Vasos sanguíneos	Constrição	Constrição/dilatação	–	Dilatação	–
Brônquios	Constrição	–	–	Dilatação	–
Trato gastrintestinal	Relaxamento	Relaxamento (efeito pré-sináptico)	–	Relaxamento	–
Esfíncteres gastrintestinais	Contração	–	–	–	–
Útero	Contração	–	–	Relaxamento	–
Detrusor da bexiga	–	–	–	Relaxamento	Relaxamento
Esfíncter da bexiga	Contração	–	–	–	–
Vias seminais	Contração	–	–	Relaxamento	–
Íris (músculo radial)	Contração	–	–	–	–

Músculo ciliar	–	–	–	Relaxamento	–
Coração					
Frequência cardíaca	–	–	Aumento	Aumento[a]	–
Força de contração	–	–	Aumento	Aumento[a]	–
Outros tecidos/células					
Músculo esquelético	–	–	–	Tremor Aumento da massa muscular e da velocidade de contração Glicogenólise	Termogênese
Fígado (hepatócitos)	Glicogenólise	–	–	Glicogenólise	–
Gordura (adipócitos)	–	–	–	–	Lipólise Termogênese
Ilhotas pancreáticas (células B)	–	Diminuição da secreção de insulina	–	–	–
Glândulas salivares	Liberação de K^+	–	Secreção de amilase	–	–
Plaquetas	–	Agregação	–	–	–
Mastócitos	–	–	–	Inibição da liberação de histamina	–
Tronco encefálico	–	Inibição do efluxo simpático	–	–	–
Terminações nervosas					
Adrenérgicas	–	Diminuição da liberação	–	Aumento da liberação	–
Colinérgicas	–		–	–	–

		Diminuição da liberação	

[a]Em geral, esse efeito é de importância menor, mas pode tornar-se significativo na insuficiência cardíaca.

Tabela 15.2 Características dos receptores adrenérgicos.

	$\alpha_{1(A,B,D)}$	$\alpha_{2(A,B,D)}$	β_1	β_2	β_3
Acoplamento da proteína G	Gq	Gi/Go	GS	GS	GS
Segundos mensageiros e efetores	Ativação da fosfolipase C ↑ Trifosfato de inositol ↑ Diacilglicerol ↑ Ca^{2+}	↓ cAMP ↓ Canais de cálcio ↑ Canais de potássio	↑ cAMP	↑ cAMP	↑ cAMP
Ordem de potência dos agonistas	NE > E ≫ ISO	E > NE ≫ ISO	ISO > NE > E	ISO > E > NE	ISO > NE = E
Agonistas seletivos	Fenilefrina Metoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Clembuterol	Mirabegrona
Antagonistas seletivos	Prazosina Doxazocina	Ioimbina Idazoxano	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	–

E, epinefrina; *ISO*, isoprenalina; *NE*, norepinefrina.

Síntese de norepinefrina

A via de biossíntese de norepinefrina é mostrada na Figura 15.1 e os fármacos que alteram a síntese da norepinefrina são apresentados na Tabela 15.6 (p. 206). O precursor metabólico da norepinefrina é a *L-tirosina*, um aminoácido aromático que está presente

nos fluidos corporais e é captado por neurônios adrenérgicos. A *tirosina hidroxilase*, uma enzima citosólica que catalisa a conversão da tirosina em *di-hidroxifenilalanina* (dopa), é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas. Trata-se de uma enzima bastante seletiva; diferentemente de outras enzimas envolvidas no metabolismo das catecolaminas, não aceita derivados indólicos como substratos e, consequentemente, não está envolvida na síntese da 5-hidroxitriptamina (5-HT). Essa primeira etapa de hidroxilação é o principal ponto de controle para a síntese de norepinefrina. A tirosina hidroxilase é inibida pelo produto final da via de biossíntese, a norepinefrina, e isso proporciona o mecanismo para a regulação contínua e constante da velocidade de síntese. Ocorre uma regulação muito mais lenta, que leva horas ou dias, por meio de mudanças na taxa de produção da enzima.

Um análogo da tirosina, a α-**metiltirosina**, exerce potente inibição sobre a tirosina hidroxilase e é usado experimentalmente para bloquear a síntese de norepinefrina.

A próxima etapa, conversão de dopa em dopamina, é catalisada pela *dopa descarboxilase*, uma enzima citosólica que não está confinada exclusivamente em células que sintetizam catecolaminas. É relativamente inespecífica e catalisa a descarboxilação de vários outros aminoácidos L-aromáticos, tais como a *L-histidina* e o *L-triptofano*, que são precursores na síntese de histamina (ver Capítulo 18) e 5-HT (ver Capítulo 16), respectivamente. A atividade da dopa descarboxilase não limita a taxa de síntese de norepinefrina e a sua atividade não regula a síntese de norepinefrina.

A *dopamina*-β-*hidroxilase* (DBH) é também uma enzima relativamente inespecífica, mas está restrita às células que sintetizam catecolaminas. Essa enzima está localizada em vesículas sinápticas, principalmente em forma ligada à membrana. Uma pequena quantidade da enzima é liberada das terminações nervosas adrenérgicas juntamente com a norepinefrina; esse componente representa a pequena proporção de enzima que se encontra na forma solúvel no interior da vesícula. Em contraste com a norepinefrina, a DBH liberada não está sujeita a degradação rápida ou captação, de modo que sua concentração no plasma e nos fluidos corporais pode ser usada como índice da atividade nervosa simpática global.

Muitos fármacos inibem a DBH, incluindo agentes quelantes de cobre e o **dissulfiram** (um fármaco usado principalmente por seus efeitos sobre o metabolismo do etanol; ver Capítulo 49). Tais fármacos podem causar uma depleção parcial dos estoques de norepinefrina e interferir na transmissão simpática. A deficiência de DBH é uma anomalia genética rara que causa falha na síntese de norepinefrina, o que acarreta hipotensão ortostática grave (ver Capítulo 23).

A *feniletanolamina* N-*metiltransferase* (FNMT) catalisa a *N*-metilação da norepinefrina para formar epinefrina. A prin-cipal localização dessa enzima é na medula da suprarrenal, que contém uma população de células liberadoras de epinefrina (E) separada da menor proporção de células liberadoras de norepinefrina (N). As células E, que aparecem apenas após o nascimento, têm localização adjacente ao córtex da suprarrenal, e a produção de FNMT é induzida por ação dos hormônios esteroides secretados pelo córtex dessa glândula (ver Capítulo 34). A FNMT é também encontrada

em certas partes do cérebro, em que a epinefrina pode atuar como um transmissor, mas pouco se sabe sobre sua função no SNC.

Em tecidos periféricos, o tempo de renovação da norepinefrina costuma ser de aproximadamente 5 a 15 h, mas torna-se muito menor se houver aumento da atividade nervosa simpática. Em circunstâncias normais, a velocidade de síntese mantém estreita correspondência com a velocidade de liberação, de modo que o conteúdo de norepinefrina nos tecidos permanece constante, independentemente do quão rapidamente o mediador seja liberado.

Armazenamento de norepinefrina

A maior parte da epinefrina nas terminações nervosas e na medula da suprarrenal está contida em vesículas e, em condições normais, apenas uma pequena quantidade encontra-se na forma livre no citoplasma. A concentração nas vesículas é muito elevada (0,3 a 1,0 mol/ℓ), mantida pelo *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT; do inglês, *vesicular monoamine transporter*), que compartilha algumas características do transportador de aminas responsável pela captura de norepinefrina nas terminações nervosas (ver Capítulo 13), mas utiliza o gradiente transvesicular de prótons como força impulsora. Certos fármacos, como a **reserpina** (p. 213; Tabela 15.3), bloqueiam esse transporte e causam depleção dos estoques vesiculares de norepinefrina nas terminações nervosas. As vesículas contêm dois constituintes principais além da norepinefrina, ATP (em torno de quatro moléculas para cada molécula de norepinefrina) e uma proteína chamada *cromogranina A*. Essas substâncias são liberadas juntamente com a norepinefrina e, de modo geral, presume-se que haja a formação de um complexo reversível dentro da vesícula, dependendo, em parte, das cargas opostas nas moléculas da norepinefrina e do ATP. Isso serviria tanto para reduzir a osmolaridade do conteúdo das vesículas quanto para reduzir a tendência da norepinefrina de extravasar das vesículas para o interior da terminação nervosa.

O próprio ATP tem uma função de transmissor nas sinapses do nervo simpático (ver Figura 13.5; Capítulo 17), sendo responsável pelo potencial sináptico excitatório rápido e pela rápida fase de contração produzida pela atividade nervosa simpática em muitos tecidos musculares lisos.

Libera3ro de norepinefrina

Os processos que vinculam a chegada de um impulso nervoso a uma terminação nervosa com a entrada de Ca^{2+} e a liberação do transmissor são descritos no Capítulo 4. Os fármacos que alteram a liberação da norepinefrina são apresentados na Tabela 15.6 (p. 206).

Uma característica incomum do mecanismo de liberação nas varicosidades dos nervos noradrenérgicos é que, quando um impulso nervoso atinge uma varicosidade, a probabilidade de liberação, mesmo de uma só vesícula, é muito baixa (menos que 1 em 50). Um único neurônio contém muitos milhares de varicosidades, de modo que um

impulso conduz à descarga de umas poucas centenas de vesículas, espalhadas em uma ampla área. Isso contrasta acentuadamente com a junção neuromuscular (ver Capítulo 14), em que a probabilidade de liberação em um único botão é elevada, e a liberação de acetilcolina é nitidamente localizada.

Tabela 15.3 Características dos sistemas de transporte de norepinefrina.

	Neuronal (NET)	Extraneuronal (EMT)	Vesicular (VMAT)
Transporte de NE (coração de rato) $V_{máx}$ (nmol/g^{-1} min^{-1})	1,2	100	–
K_m (µmol/ℓ)	0,3	250	~0,2
Especificidade	NE > E > ISO	E > NE > ISO	NE = E = ISO
Localização	Membrana neuronal	Membrana celular não neuronal (músculo liso, músculo cardíaco, endotélio)	Membrana da vesícula sináptica
Outros substratos	Tiramina Metilnorepinefrina Fármacos bloqueadores de neurônios adrenérgicos (p. ex., guanetidina) Anfetamina[a]	(+)-Norepinefrina Dopamina 5-Hidroxitriptamina Histamina	Dopamina 5-Hidroxitriptamina Guanetidina MPP^+ (ver Capítulo 41)
Inibidores	Cocaína Antidepressivos tricíclicos (p. ex., desipramina) Fenoxibenzamina Anfetamina[a]	Normetanefrina Hormônios esteroides (p. ex., corticosterona) Fenoxibenzamina	Reserpina Tetrabenazina

[a]A anfetamina é transportada lentamente, de modo que atua como substrato e também como um inibidor da captura de norepinefrina. Para detalhes, ver Gainetdinov e Caron, 2003.

E, epinefrina; *EMT*, transportador de monoamina extraneuronal; *ISO*, isoprenalina; *MPP^+*, metabólito tóxico do MPTP (ver p. 213 e Capítulo 41); *NE*, norepinefrina; *NET*, transportador de norepinefrina; *VMAT*, transportador de monoamina vesicular.

■ Regulaзro da liberaзro de norepinefrina

A liberação de norepinefrina é afetada por uma variedade de substâncias que agem em receptores pré-sinápticos (ver Capítulo 13). Muitos tipos diferentes de terminações nervosas (colinérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, 5-HT-érgica etc.) estão sujeitos a esse tipo de controle, e muitos mediadores diferentes (acetilcolina agindo por meio de receptores muscarínicos, catecolaminas por intermédio de receptores α e β-adrenérgicos, angiotensina II, prostaglandinas, nucleotídios purínicos, neuropeptídios etc.) podem agir em terminações pré-sinápticas. A modulação pré-sináptica representa um importante mecanismo de controle fisiológico em todo o sistema nervoso.

▼ Atuando em receptores pré-sinápticos α_2, a norepinefrina pode regular a sua própria liberação, e também a do ATP coliberado (ver Capítulo 13). Acredita-se que isso ocorra fisiologicamente, de tal modo que a norepinefrina liberada exerce um efeito inibitório local sobre as terminações das quais ela se origina – o chamado mecanismo de *retroalimentação autoinibitória* (Figura 15.2; Gilsbach e Hein, 2012). Os agonistas ou antagonistas que afetam os receptores pré-sinápticos podem ter consideráveis efeitos sobre a transmissão simpática. No entanto, a importância fisiológica da autoinibição pré-sináptica no sistema nervoso simpático é ainda um pouco polêmica, e há evidências de que, na maioria dos tecidos, ela exerça menos influência do que possam indicar as medidas bioquímicas do extravasamento do transmissor. Assim, apesar de o bloqueio dos autorreceptores provocar grandes alterações no *extravasamento* de norepinefrina (*i. e.,* a quantidade de norepinefrina liberada na solução do banho ou na corrente sanguínea quando nervos simpáticos são estimulados), as mudanças respectivas na resposta tecidual são frequentemente pequenas. Isso sugere que o que é medido em experimentos de extravasamento pode não ser o componente fisiologicamente importante da liberação do transmissor.

O mecanismo de retroalimentação inibitório opera por meio dos receptores α_2-adrenérgicos, que inibem a adenilil ciclase e impedem a abertura de canais de cálcio (Figura 15.2). As terminações nervosas simpáticas também contêm receptores β_2, acoplados à ativação da adenilil ciclase, que *aumentam* na liberação de norepinefrina. Não está esclarecido se eles apresentam alguma função fisiológica.

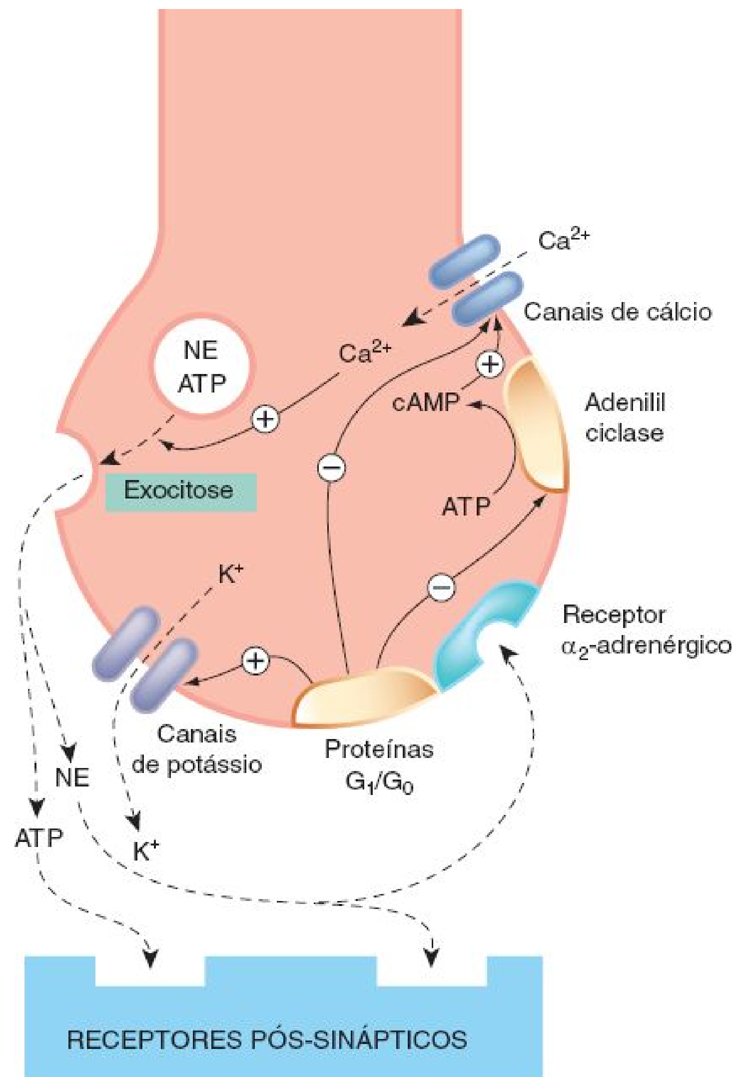


Figura 15.2 **Controle do mecanismo de retroalimentação da liberação de norepinefrina (NE).** O receptor α_2 pré-sináptico inibe o influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização membranar por meio de uma ação das subunidades βγ da proteína G associada aos canais de cálcio voltagem-dependentes (ver Capítulo 3).

CAPTURA E DEGRADA3ГO DAS CATECOLAMINAS

A ação da norepinefrina liberada termina principalmente pela captura do transmissor nas terminações nervosas noradrenérgicas. Parte da norepinefrina é também sequestrada por outras células da vizinhança. A epinefrina e a norepinefrina circulantes são degradadas enzimaticamente, mas muito mais lentamente que a acetilcolina (ver Capítulo 14), em que a acetilcolinesterase localizada na sinapse inativa o transmissor em milissegundos. As duas enzimas principais que metabolizam as catecolaminas estão localizadas intracelularmente; por isso, a captação pelas células precede necessariamente a degradação metabólica.

Captura das catecolaminas

Cerca de 75% da norepinefrina liberada pelos neurônios simpáticos são capturados e reempacotados dentro de vesículas. Esse processo serve para encurtar a ação da norepinefrina liberada, assim como para reciclá-la. Os 25% restantes são capturados por células não neuronais nas proximidades, limitando sua disseminação local. Esses dois mecanismos de captura dependem de moléculas transportadoras distintas. A captura neuronal é realizada pelo transportador de norepinefrina presente na membrana plasmática (geralmente conhecido como NET [do inglês, *norepinephrine transporter*], *transportador de norepinefrina*), que pertence à família das proteínas transportadoras de neurotransmissores (NET, DAT, SERT etc.), específicas para os diferentes transmissores aminados, descritos no Capítulo 13. Tais transportadores atuam como cotransportadores de Na^+, Cl^- e a amina em questão, utilizando o gradiente eletroquímico para o Na^+ como força motriz. O empacotamento dentro de vesículas ocorre por intermédio do VMAT, impulsionado pelo gradiente de prótons entre o citosol e o conteúdo vesicular. A captura extraneuronal é realizada pelo *transportador extraneuronal de monoaminas* (EMT; do inglês, *extraneuronal monoamine transporter*), que pertence a uma grande e amplamente distribuída família de transportadores de cátions orgânicos (OCT; do inglês, *organic cation transporters* – ver Capítulo 9). O NET é relativamente seletivo para norepinefrina, com alta afinidade e velocidade máxima de captura pequena, e é importante na manutenção dos estoques liberáveis de norepinefrina. O NET é bloqueado por fármacos antidepressivos tricíclicos e **cocaína**. O EMT tem menor afinidade e maior capacidade de transporte que o NET, e transporta epinefrina e isoprenalina, bem como norepinefrina. Os efeitos de vários fármacos importantes que agem em neurônios noradrenérgicos dependem de sua capacidade ou de inibir o NET ou de entrar na terminação nervosa com o seu auxílio. A Tabela 15.3 resume as propriedades das capturas neuronal e extraneuronal.

Degradaзro metabylica das catecolaminas

As catecolaminas endógenas e exógenas são metabolizadas principalmente por duas enzimas intracelulares: *monoamina oxidase* (MAO) e *catecol*-O-*metil transferase* (COMT). A MAO (da qual existem duas isoformas distintas, MAO-A e MAO-B; ver Capítulos 40 e 48) está ligada à membrana externa das mitocôndrias. Ela é abundante nas terminações nervosas noradrenérgicas, mas também é encontrada no fígado, no epitélio intestinal e em outros tecidos. A MAO converte catecolaminas em seus aldeídos correspondentes[3] que, na periferia, são rapidamente metabolizados pela *aldeído desidrogenase* ao ácido carboxílico correspondente (a norepinefrina dá origem ao 3,4-di-hidroxifenilglicol; Figura 15.3). A MAO pode também oxidar outras monoaminas, dentre as quais, dopamina e 5-HT. Ela é inibida por vários fármacos, que são usados principalmente por seus efeitos antidepressivos no SNC (ver Capítulo 48), em que essas três aminas têm funções transmissoras (ver Capítulo 40). Esses fármacos têm efeitos nocivos importantes, que estão relacionados com distúrbios da transmissão adrenérgica periférica. No interior dos neurônios simpáticos, a MAO controla o conteúdo de dopamina

e norepinefrina, e o estoque liberável de norepinefrina aumenta caso a enzima seja inibida. A MAO e seus inibidores são discutidos com mais detalhes no Capítulo 48.

A segunda mais importante via para o metabolismo de catecolaminas envolve a metilação, pela COMT, de um dos grupos hidroxila do catecol, produzindo um derivado metoxi. A COMT está ausente nos neurônios noradrenérgicos, mas é encontrada na medula da suprarrenal e em muitos outros tecidos. O produto final formado pela ação sequencial de MAO e COMT é o *3-metoxi-4-hidroxifenilglicol* (MHPG; ver Figura 15.3). Esse composto é parcialmente conjugado a derivados sulfato ou glicuronídio, que são eliminados na urina e refletem a liberação de norepinefrina no cérebro, mas a sua maioria é convertida a *ácido vanililmandélico* (VMA; ver Figura 15.3) e eliminada na urina nessa forma. Em pacientes com tumores do tecido cromafim que secretam essas aminas (uma causa rara de hipertensão arterial), a eliminação urinária de VMA encontra-se acentuadamente aumentada, sendo utilizada como teste diagnóstico para esses tumores.

Na periferia, nem MAO nem COMT são primariamente responsáveis pelo término da ação do transmissor, e a maior parte da norepinefrina liberada é rapidamente recaptada pelo NET. As catecolaminas circulantes são sequestradas e inativadas por uma combinação de NET, EMT e COMT, e a importância relativa de cada processo varia de acordo com o agente envolvido. Assim, a norepinefrina circulante é removida principalmente pelo NET, enquanto a epinefrina é mais dependente do EMT. Entretanto, a isoprenalina não é substrato para o NET, sendo removida por uma combinação de EMT e COMT.

No SNC (ver Capítulo 40), a MAO é mais importante como mecanismo de término da ação do transmissor do que na periferia; de fato, camundongos "nocaute" de MAO apresentam maior aumento na transmissão noradrenérgica cerebral do que camundongos "nocaute" de NET, nos quais os estoques neuronais de norepinefrina estão sensivelmente depletados (Gainetdinov e Caron, 2003). O principal produto de eliminação da norepinefrina liberada no cérebro é o MHPG.

FÁRMACOS QUE AGEM SOBRE A TRANSMISSÃO NORADRENÉRGICA

Os efeitos de muitos fármacos clinicamente importantes, particularmente aqueles usados no tratamento de doenças cardiovasculares, respiratórias e psiquiátricas (ver Capítulos 22, 23, 29, 48 e 49), decorrem da interferência na função de neurônios noradrenérgicos ou atuação em receptores adrenérgicos, transportadores, ou enzimas metabolizadoras de catecolaminas. As propriedades dos mais importantes fármacos dessa categoria estão resumidas nas Tabelas 15.4 a 15.6.

FÁRMACOS QUE AGEM EM RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A atividade geral desses fármacos é ditada por sua afinidade, eficácia e seletividade com relação aos diferentes tipos de receptores adrenérgicos, e intensa atividade de pesquisa é aplicada ao desenvolvimento de fármacos com propriedades direcionadas para indicações clínicas específicas. Como resultado, a farmacopeia é rica em ligantes de receptores

adrenérgicos. Com efeito, muitas necessidades clínicas são contempladas por fármacos que relaxam a musculatura lisa em diferentes órgãos do corpo[4] e aqueles que bloqueiam os efeitos estimulantes cardíacos do sistema nervoso simpático; por outro lado, a estimulação cardíaca é, em geral, um fenômeno indesejável na doença crônica.

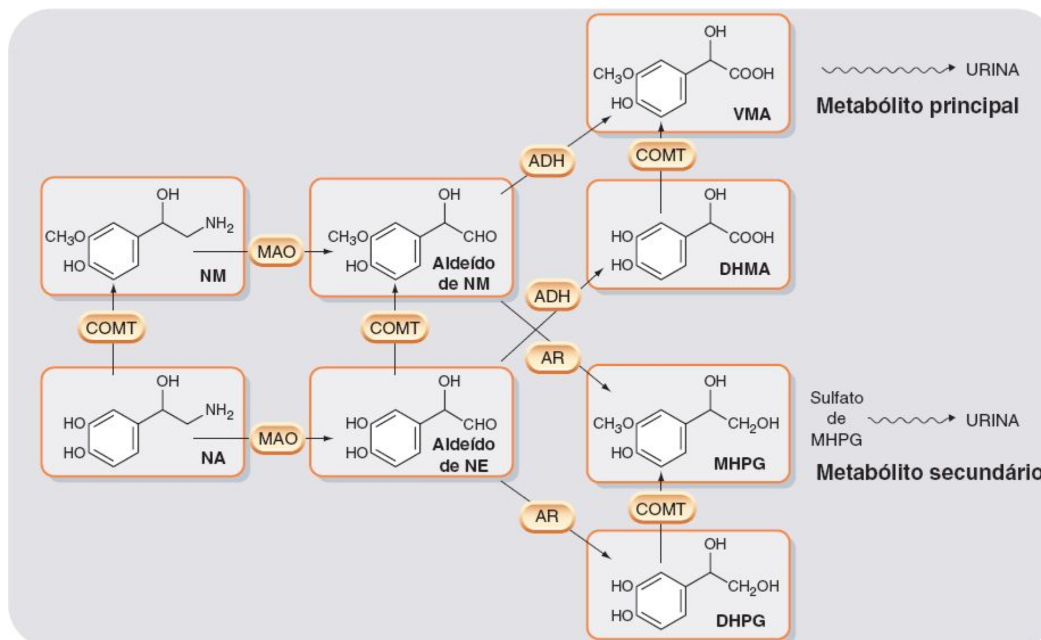


Figura 15.3 **Principais vias do metabolismo da norepinefrina.** O ramo oxidativo (catalisado por aldeído desidrogenase [ADH]) predomina, produzindo ácido vanililmandélico (VMA) como o principal metabólito urinário. O ramo redutor (catalisado por aldeído redutase [AR]) produz o metabólito menos abundante, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), que é conjugado ao sulfato de MHPG antes de ser eliminado; a excreção de sulfato de MHPG reflete a liberação de norepinefrina (NE) no cérebro. *COMT*, catecol-*O*-metiltransferase; *DHMA*, ácido 3,4-di-hidroximandélico; *DHPG*, 3,4-di-hidroxifenilglicol; *MAO*, monoamina oxidase; *NE*, norepinefrina; *NM*, normetanefrina.

Transmissão noradrenérgica 

- A síntese do transmissor envolve o seguinte:
  - A L-tirosina é convertida em di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase (etapa limitante). A tirosina hidroxilase ocorre apenas em neurônios catecolaminérgicos
  - A dopa é convertida em dopamina pela dopa descarboxilase
  - A dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase (DBH), localizada nas vesículas sinápticas
  - Na medula da suprarrenal, a norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase
- Armazenamento do transmissor: a norepinefrina é armazenada em alta concentração nas vesículas sinápticas, juntamente com ATP, cromogranina e DBH, os quais são coliberados por exocitose. O transporte de norepinefrina para o interior das vesículas ocorre por um transportador sensível a reserpina, transportador vesicular de monoaminas (VMAT). O conteúdo de norepinefrina no citosol é geralmente baixo, pela presença de monoamina oxidase nas terminações nervosas
- A liberação do transmissor geralmente ocorre por exocitose mediada pelo Ca^{2+} a partir de varicosidades presentes na rede terminal. Ocorre liberação não exocitótica em resposta a agentes simpatomiméticos de ação indireta (p. ex., **tiramina** e **anfetamina**), que deslocam a norepinefrina das vesículas. A norepinefrina sai da fenda pela ação do transportador norepinefrina (NET; transporte reverso)
- A ação do transmissor é finalizada principalmente pela captura da norepinefrina nas terminações nervosas, mediada pelo transportador NET, o qual é bloqueado por fármacos antidepressivos tricíclicos e **cocaína**
- A liberação de norepinefrina é regulada por retroalimentação autoinibitória mediada por receptores α_2-adrenérgicos.
- Ocorre cotransmissão em muitas terminações nervosas noradrenérgicas, sendo o ATP e o neuropeptídio Y frequentemente coliberados com NE. O ATP medeia a fase inicial da contração da musculatura lisa em resposta à atividade nervosa simpática.

De modo geral, os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos são úteis como relaxantes da musculatura lisa (especialmente nas vias respiratórias), enquanto os antagonistas β_1-adrenérgicos (geralmente denominados β-bloqueadores) são usados principalmente em função de seus efeitos cardiodepressores. Os antagonistas de receptores α_1-adrenérgicos são usados principalmente em indicações cardiovasculares, em virtude de seus efeitos

vasodilatadores, e também para o tratamento de hiperplasia prostática. A epinefrina, com o seu conjunto de ações na estimulação cardíaca, vasodilatadora e vasoconstritora, tem uma importância única no tratamento da parada cardíaca (ver Capítulo 22). Os agonistas dos receptores α_1-adrenérgicos são amplamente usados por via intranasal como descongestionantes.

Tabela 15.4 **Agonistas dos adrenorreceptores.**

Fármaco	Ação principal	Utilização/função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Norepinefrina	Agonista α/β	Utilizada por vezes na hipotensão nos cuidados intensivos Transmissor nos neurônios pós-ganglionares simpáticos e no SNC	Hipertensão, vasoconstrição, taquicardia (ou bradicardia reflexa), arritmias ventriculares	Mal absorvida VO Rápida remoção pelos tecidos Metabolizado por MAO e COMT $t_{1/2}$ plasmática ~2 min	–
Epinefrina	Agonista α/β	Choque anafilático, parada cardíaca Adicionado a soluções anestésicas locais Principal hormônio da medula da suprarrenal	Iguais aos da norepinefrina	Iguais aos da norepinefrina Administrada IM ou SC (IV em ambiente de cuidados intensivos)	
Isoprenalina	Agonista β (não seletivo)	Asma (obsoleto)	Taquicardia, arritmias	Alguma captação tecidual seguida de inativação (COMT) $t_{1/2}$ plasmática ~2 h	Substituída pelo salbutamol no tratamento da asma (ver Capítulo 29)
Dobutamina	Agonista β_1 (também apresenta fraca atividade β_2 e α_1)	Choque cardiogênico	Arritmias	$t_{1/2}$ plasmática ~2 min Administrada IV	Ver Capítulo 22
Salbutamol	Agonista β_2	Asma, trabalho de parto prematuro	Taquicardia, arritmias, vasodilatação periférica	Administrado VO ou aerossol	Ver Capítulo 29

				Excretado majoritariamente inalterado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	
Salmeterol	Agonista β_2	Asma	Iguais aos do salbutamol	Administrado por aerossol Ação prolongada	Formoterol é semelhante
Terbutalina	Agonista β_2	Asma Prevenção de partos prematuros	Iguais aos do salbutamol	Mal absorvida VO Administrada por aerossol Excretada majoritariamente inalterada $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Ver Capítulo 29
Clembuterol	Agonista β_2	Ação "anabólica" para aumentar a força muscular	Iguais aos do salbutamol	Ativa oralmente Ação prolongada	De uso ilícito no esporte, ver Capítulo 59
Mirabegrona	Agonista β_3	Sintomas de bexiga hiperativa	Taquicardia	Ativa oralmente, dose única diária	Ver Capítulo 30
Fenilefrina	Agonista α_1	Descongestionamento nasal	Hipertensão, bradicardia reflexa	Administrada por via intranasal Metabolizada por MAO $t_{1/2}$ plasmática curta	–
Metoxamina	Agonista α (não seletivo)	Descongestionamento nasal	Iguais aos da fenilefrina	Administrada por via intranasal $t_{1/2}$ plasmática ~1 h	–
Clonidina, lofexidina	Agonista parcial α_2	Hipertensão, profilaxia de enxaqueca,	Sonolência, hipotensão, edema e	Bem absorvidas oralmente	–

		instabilidade vasomotora ("ondas de calor"); a lofexidina é usada para reduzir os sintomas durante a abstinência de opiáceos	aumento de peso, hipertensão resistente	Excretadas inalteradas e como conjugado $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	

SNC, sistema nervoso central; *COMT*, catecol-*O*-metiltransferase; *MAO*, monoamina oxidase.

Tabela 15.5 Antagonistas dos adrenorreceptores.

Fármaco	**Ação principal**	**Utilização/função**	**Efeitos adversos**	**Aspectos farmacocinéticos**	**Notas**
Antagonistas dos adrenorreceptores α					
Fenoxibenzamina	Antagonista α (não seletivo, irreversível) Inibidor da recaptação	Feocromocitoma	Hipotensão postural, taquicardia, congestão nasal, impotência	Absorvida oralmente $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	A ação persiste para além da presença do fármaco no plasma devido à ligação covalente ao receptor
Fentolamina	Antagonista α (não seletivo), vasodilatador	Raramente usada	Iguais aos da fenoxibenzamina	Geralmente administrada por via intravenosa Metabolizada pelo fígado $t_{1/2}$ plasmática ~2 h	
Prazosina	Antagonista α_1	Hipertensão	Iguais aos da fenoxibenzamina	Absorvida oralmente Metabolizada pelo fígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Doxazosina, terazosina são semelhantes, mas de ação mais prolongada Ver Capítulo 23

Tansulosina	Antagonista α_{1A} ("urosseletivo")	Hiperplasia da próstata	Dificuldade na ejaculação	Absorvida oralmente $t_{1/2}$ plasmática ~5 h	Seletiva para o adrenorreceptor-α_{1A}
Ioimbina	Antagonista α_2	Não é utilizada clinicamente Tida como afrodisíaco	Excitação, hipertensão	Absorvida oralmente Metabolizada pelo fígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	
Antagonistas dos adrenorreceptores β					
Propranolol	Antagonista β (não seletivo)	Angina, hipertensão, arritmias cardíacas, ansiedade, tremores, glaucoma	Broncoconstrição, insuficiência cardíaca, extremidades corporais frias, fadiga e depressão, hipoglicemia	Absorvido oralmente Extenso metabolismo pré-sistêmico Cerca de 90% ligam-se a proteínas plasmáticas $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	O timolol é semelhante e utilizado principalmente no tratamento do glaucoma Ver Capítulo 22
Alprenolol	Antagonista β (não seletivo) (agonista parcial)	Iguais às do propranolol	Iguais às do propranolol	Absorvido oralmente Metabolizado pelo fígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	O oxprenolol e o pindolol são semelhantes Ver Capítulo 22
Metoprolol	Antagonista β_1	Angina, hipertensão, arritmias	Iguais às do propranolol, menor risco de broncoconstrição	Absorvido oralmente Metabolizado majoritariamente no fígado	O atenolol é semelhante, mas com meia-vida maior Ver Capítulo 22

				$t_{1/2}$ plasmática ~3 h	
Nebivolol	Antagonista β_1 Aumenta a síntese de óxido nítrico	Hipertensão	Fadiga, dores de cabeça	Absorvido oralmente $t_{1/2}$ ~10 h	–
Butoxamina	Antagonista β_2 seletivo Agonista α fraco	Sem usos clínicos	–	–	–
Antagonistas dos adrenorreceptores α e β					
Labetalol	Antagonista α/β	Hipertensão na gravidez	Hipotensão postural, broncoconstrição	Absorvido oralmente Conjugado no fígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Ver Capítulos 22 e 23
Carvedilol	Antagonista β/α_1	Insuficiência cardíaca	Iguais aos outros bloqueadores β Agravamento inicial da insuficiência cardíaca Insuficiência renal	Absorvido oralmente $t_{1/2}$ ~10 h	Ações adicionais podem ter benefícios clínicos. Ver Capítulo 22

Tabela 15.6 **Fármacos que alteram a síntese, a liberação ou a recaptação da norepinefrina.**

Fármaco	Ação principal	Utilização/função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Fármacos que afetam a síntese de NE					
α-Metil-p-tirosina	Inibe a tirosina hidroxilase	Ocasionalmente utilizada no feocromocitoma	Hipotensão, sedação	–	–

Carbidopa	Inibe a dopa-descarboxilase	Utilizada como coadjuvante da levodopa na prevenção de efeitos periféricos	–	Absorvida oralmente Não penetra no cérebro	Ver Capítulo 41
Metildopa	Precursor de falso transmissor	Hipertensão na gravidez	Hipotensão, sonolência, diarreia, disfunção erétil, hipersensibilidade	Absorvida lentamente pela boca Excretada na forma inalterada ou como conjugado $t_{1/2}$ plasmática ~6 h	Ver Capítulo 23
Droxidopa (L-di-hidroxifenilserina, L-DOPS)	Convertido em NE por meio da dopa-descarboxilase; consequentemente, aumenta a liberação e a síntese da NE	Hipotensão ortostática neurogênica	Não conhecidos	Absorvida oralmente Duração da ação ~6 h	Aprovada pela FDA
Fármacos que liberam NE (aminas simpaticomiméticas de ação indireta)					
Tiramina	Liberação de NE	Sem uso clínico Presente em vários alimentos	Iguais aos da norepinefrina	Geralmente destruída nos intestinos pela MAO Não penetra no cérebro	Ver Capítulo 48 para interação com inibidores da MAO
Anfetamina	Liberação de NE, inibidor da MAO, inibidor da NET, estimulante do SNC	Utilizada como estimulante do SNC na narcolepsia e também (paradoxalmente) em crianças hiperativas Supressora do apetite Fármaco com efeito aditivo	Hipertensão, taquicardia, insônia Psicose aguda em caso de superdosagem Dependência	Bem absorvida oralmente Penetra livremente no cérebro Excretada inalterada na urina $t_{1/2}$ plasmática ~12 h, dependendo de fluxo e pH urinários	Ver Capítulo 49 Metilfenidato e atomoxetina são semelhantes (utilizados para os efeitos no SNC; ver Capítulo 49)

Efedrina	Liberacao de NE, agonista β, acao estimuladora fraca do SNC	Descongestionamento nasal	Iguais aos da anfetamina, mas menos pronunciados	Semelhantes aos da anfetamina	Interage com os inibidores da MAO, ver Capítulo 48
Fármacos que inibem a liberação de NE					
Reserpina	Esgota os níveis de NE ao inibir o VMAT	Hipertensão (obsoleto)	Iguais aos da metildopa Além de depressão, parkinsonismo, ginecomastia	Mal absorvida oralmente Metabolizada lentamente $t_{1/2}$ plasmática ~100 h Excretada no leite	Efeito anti-hipertensivo, desenvolve-se lentamente e persiste mesmo quando o fármaco é suspenso
Guanetidina	Inibe a liberação de NE Também provoca depleção da NE e pode danificar irreversivelmente os neurônios de NE	Hipertensão (obsoleto)	Iguais aos da metildopa Hipertensão na primeira administração	Mal absorvida oralmente Majoritariamente excretada inalterada na urina $t_{1/2}$ plasmática ~100 h	Ação evitada pelos inibidores do NET
Fármacos que alteram a recaptação de NE					
Imipramina	Bloqueia o transportador neuronal (NET) Também apresenta ação semelhante à da atropina	Depressão	Efeitos iguais aos da atropina Arritmias cardíacas no caso de superdosagem	Bem absorvida oralmente 95% ligam-se às proteínas plasmáticas Convertida em metabó-lito ativo (desmetilimipra-mina) $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	A desipramina e a amitriptilina são semelhantes Ver Capítulo 48
Cocaína	Anestésico local; bloqueia o NET estimulante do SNC	Raramente utilizado como anestésico local Fármaco altamente aditivo	Hipertensão, excitação, convulsões, dependência	Bem absorvida VO ou por via intranasal	Ver Capítulos 44 e 50

MAO, monoamina oxidase; *NE*, norepinefrina; *NET*, transportador de norepinefrina; *SNC*, sistema nervoso central; *VMAT*, transportador de monoamina vesicular.

Agonistas de receptores adrenérgicos

Exemplos de agonistas de receptores adrenérgicos (também conhecidos como fármacos *simpatomiméticos de ação direta*) são mostrados na Tabela 15.2, e as características dos fármacos individuais estão resumidas na Tabela 15.4.

Efeitos

Os principais efeitos fisiológicos mediados pelos diferentes tipos de receptores adrenérgicos estão resumidos na Tabela 15.1.

Musculatura lisa

Todos os tipos de músculo liso, exceto do trato gastrintestinal, contraem-se em resposta à estimulação dos receptores α_1-adrenérgicos, mediante ativação do mecanismo de transdução de sinal, conduzindo à liberação intracelular de Ca^{2+} descrita no Capítulo 4. Embora o músculo liso vascular tenha tanto receptores α_1 quanto α_2, parece que os receptores α_1 se encontram perto dos locais de liberação de norepinefrina (e são os principais responsáveis pela vasoconstrição neuralmente mediada), enquanto os receptores α_2 estão em outra parte da superfície da fibra muscular.

Quando agonistas α_1-adrenérgicos são administrados por via sistêmica a animais experimentais ou humanos, a ação mais importante é no músculo liso vascular, particularmente nas pequenas artérias e arteríolas nos leitos vasculares da pele e esplâncnicos, que são fortemente constringidos, aumentando a resistência vascular periférica total. As células musculares lisas das paredes das grandes artérias e veias também se contraem, resultando em diminuição da complacência arterial e aumento da pressão venosa central, o que contribui para o aumento da pressão arterial e venosa e aumento do trabalho cardíaco. Alguns leitos vasculares (p. ex., cerebral, coronariano e pulmonar) são relativamente pouco afetados.

No animal inteiro, os reflexos barorreceptores são ativados pelo aumento na pressão arterial produzido por agonistas α_1-adrenérgicos, causando bradicardia reflexa e inibição da respiração.

Os agonistas α_1-adrenérgicos estimulam também a mus-culatura lisa dos canais deferentes, da cápsula esplênica e dos músculos levantadores da pálpebra (ou membrana nictitante, em algumas espécies), e, anteriormente, esses órgãos foram muito utilizados em estudos farmacológicos.

A estimulação dos receptores β causa relaxamento da maioria dos tipos de musculatura lisa, por aumento da formação de cAMP (ver Capítulo 4). Além disso, a ativação dos

receptores β aumenta a extrusão de Ca^{2+} e a ligação intracelular do Ca^{2+}, e ambos os efeitos atuam no sentido de reduzir a concentração intracelular de Ca^{2+}. No sistema vascular, a vasodilatação mediada por receptores β_2 é (em particular, na espécie humana) principalmente dependente de endotélio e mediada pela liberação de óxido nítrico (ver Capítulo 21). Ocorre em muitos leitos vasculares e é especialmente acentuada no músculo esquelético.

O potente efeito inibitório do sistema simpático sobre a musculatura lisa gastrintestinal é produzido por ambos os receptores, α e β-adrenérgicos. Esse tecido é incomum, dado o fato de os receptores α causarem relaxamento na maioria das localizações. Parte do efeito é devido à estimulação de receptores α_2 pré-sinápticos (ver adiante), que inibem a liberação de transmissores excitatórios (p. ex., acetilcolina) de neurônios intramurais, mas há também receptores α_1 e α_2 nas células musculares, cuja estimulação hiperpolariza a célula (pelo aumento da permeabilidade da membrana ao K^+) e inibe o disparo de potenciais de ação. A ativação dos receptores α-adrenérgicos causa contração dos esfíncteres do trato gastrintestinal.

A musculatura lisa brônquica é relaxada pela ativação dos receptores β_2-adrenérgicos, e agonistas seletivos dos receptores β_2 são importantes no tratamento da asma (ver Capítulo 29). O músculo liso uterino responde de modo semelhante, e esses fármacos também são usados para retardar o trabalho de parto prematuro (ver Capítulo 36). O relaxamento do músculo detrusor da bexiga é conseguido por meio da ativação dos adrenorreceptores β_3; os agonistas seletivos β_3 são utilizados no tratamento da bexiga hiperativa (Sacco e Bientinesi, 2012).

Os receptores α_1-adrenérgicos têm efeitos tróficos de longa duração, estimulando a proliferação da musculatura lisa em vários tecidos, como, por exemplo, nos vasos sanguíneos e na próstata, fato que é de importância em patologia. A *hiperplasia prostática benigna* (ver Capítulo 36) é comumente tratada com antagonistas α_1-adrenérgicos. O "cruzamento de informação" entre os adrenorreceptores α_1 e os fatores de crescimento das vias de sinalização (ver Capítulo 3) provavelmente contribui para o efeito clínico e também para a melhora sintomática imediata, que é possivelmente mediada pelo relaxamento do músculo liso.

■ Termina3xes nervosas

Receptores adrenérgicos pré-sinápticos estão presentes tanto em terminações nervosas colinérgicas como noradrenérgicas (ver Capítulos 4 e 13). Como mencionado anteriormente, o efeito principal (mediado por α_2) é inibitório, mas também tem sido descrita uma ação facilitadora mais fraca dos β-receptores nas terminações nervosas adrenérgicas.

■ Cora3ro

Por meio de sua ação em receptores β_1-adrenérgicos, as catecolaminas exercem um potente efeito estimulante sobre o coração (ver Capítulo 22). Tanto a frequência cardíaca (*efeito cronotrópico*) quanto a força de contração (*efeito inotrópico*) são aumentadas, resultando em expressivo aumento do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo coração. A eficiência cardíaca (ver Capítulo 22) é reduzida. As catecolaminas podem também causar distúrbios no ritmo cardíaco, culminando em fibrilação ventricular. (Embora seja paradoxal, o uso de epinefrina é também importante para o tratamento de parada por fibrilação ventricular, assim como outras formas de parada cardíaca; ver Capítulo 22.) A Figura 15.4 mostra o padrão geral das respostas cardiovasculares a infusões de catecolaminas nos humanos, refletindo suas ações conjuntas no coração e no sistema vascular.

A ativação dos receptores β_1 e α_1 causa hipertrofia cardíaca, provavelmente por um mecanismo similar ao da hipertrofia da musculatura lisa vascular e prostática. Esse fato pode ser importante na fisiopatologia da hipertensão e da insuficiência cardíaca (condições associadas a excesso de atividade simpática); ver Capítulos 22 e 23.

■ Metabolismo

As catecolaminas favorecem a conversão dos estoques energéticos (glicogênio e gordura) em combustíveis facilmente disponíveis (glicose e ácidos graxos livres) e causam aumento na concentração plasmática destes últimos. Os pormenores dos mecanismos bioquímicos (revisão de Nonogaki, 2000) variam conforme a espécie; no entanto, na maioria dos casos, os efeitos sobre o metabolismo de carboidratos no fígado e músculo (Figura 15.5) são mediados por receptores β_1, e a estimulação de lipólise e termogênese é produzida por receptores β_3 (ver Tabela 15.1). A ativação de receptores α_2 inibe a secreção de insulina, efeito este que contribui adicionalmente para a hiperglicemia. Além disso, a produção de *leptina* pelo tecido adiposo (ver Capítulo 33) é também inibida. A hiperglicemia induzida pela epinefrina em humanos é bloqueada completamente por uma combinação de antagonistas α e β, mas não por qualquer um deles separadamente.

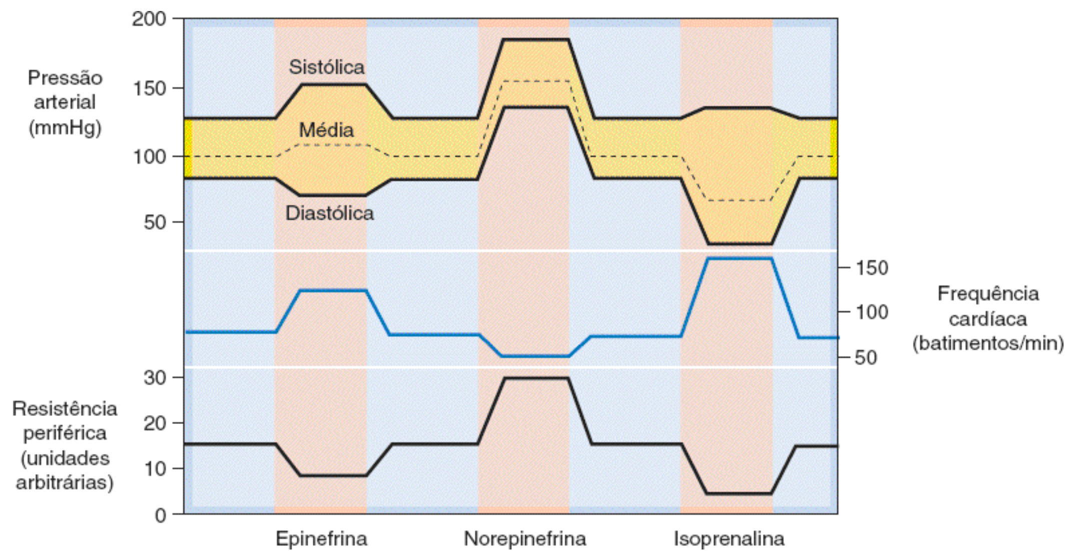


Figura 15.4 Representação esquemática dos efeitos cardiovasculares de infusões intravenosas de epinefrina, norepinefrina e isoprenalina em humanos. A norepinefrina (agonista predominantemente α) causa vasoconstrição e pressão sistólica e diastólica aumentadas, com uma bradicardia reflexa. A isoprenalina (agonista β) é um vasodilatador, mas produz expressivo aumento de força e frequência cardíacas. A pressão arterial média cai. A epinefrina combina ambas as ações.

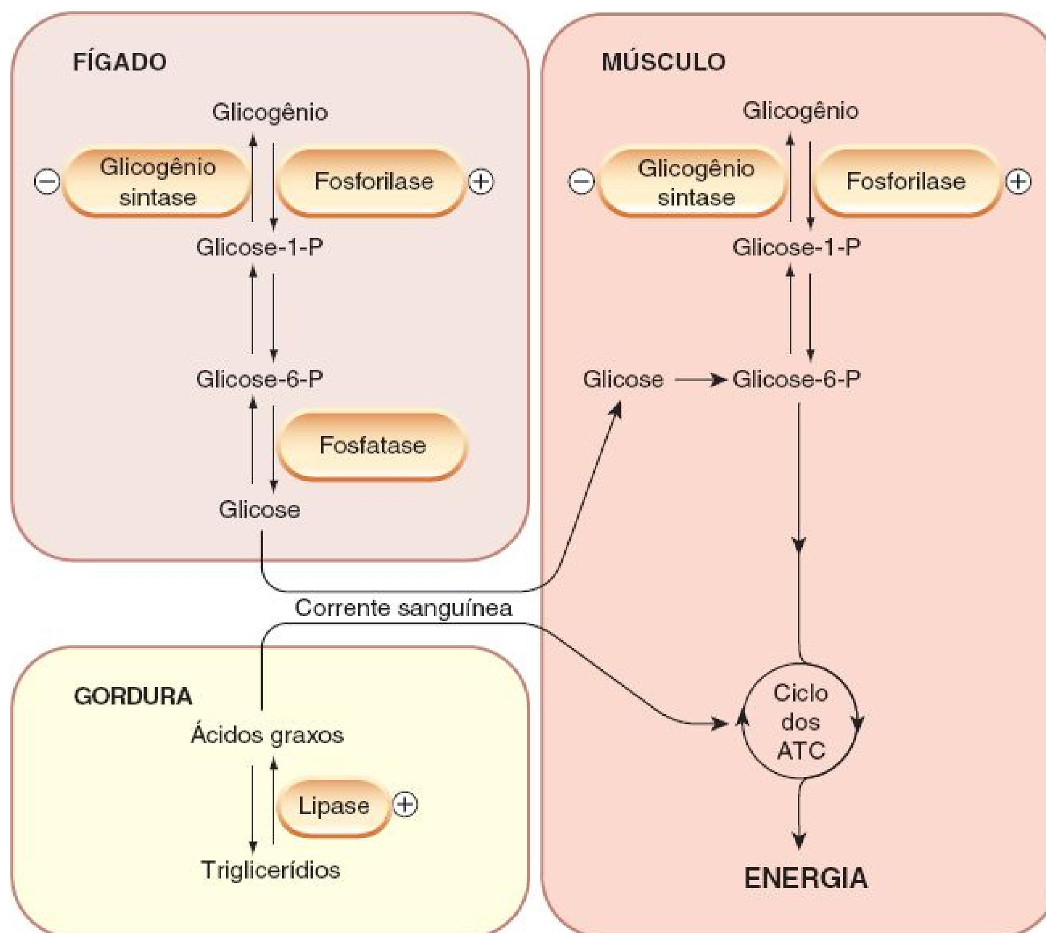


Figura 15.5 **Regulação do metabolismo energético pelas catecolaminas.** As principais etapas enzimáticas que são afetadas pela ativação dos receptores β-adrenérgicos estão indicadas pelos sinais + e –, representando estimulação e inibição, respectivamente. O efeito global consiste em mobilização dos estoques de glicogênio e de gordura para suprir as demandas energéticas. *ATC*, ácidos tricarboxílicos.

■ Outros efeitos

O músculo esquelético é afetado pela epinefrina, agindo nos receptores β_2-adrenérgicos, embora o efeito seja muito menos dramático do que sobre o coração. A força de contração das fibras de contração rápida (músculo branco) é aumentada pela epinefrina, particularmente se o músculo estiver fatigado, enquanto a do músculo lento (vermelho) é reduzida. Esses efeitos dependem de ação sobre as proteínas contráteis, mais do que sobre a membrana, mas o mecanismo é pouco compreendido. Em humanos, a epinefrina e outros agonistas β_2 causam um tremor intenso, cujos exemplos incluem o tremor que acompanha o medo, a excitação, a suspensão do álcool (ver Capítulo 49) ou o uso excessivo de agonistas β_2 (p. ex., **salbutamol**) no tratamento da asma. O efeito provavelmente decorre

de aumento da taxa de disparo dos fusos musculares, acoplado a um efeito sobre a cinética de contração das fibras; esses efeitos combinados produzem instabilidade no controle reflexo do comprimento do músculo. Antagonistas de receptores β-adrenérgicos são eventualmente usados para controlar o tremor patológico. Suspeita-se de que o aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de arritmias cardíacas associadas aos agonistas β_2 seja decorrente, em parte, da hipopotassemia causada por aumento da captação de K^+ pela musculatura esquelética. Os agonistas β_2 também causam alterações de longa duração na expressão de proteínas do retículo sarcoplasmático que controlam a cinética da contração, e assim aumentam a velocidade e a força de contração do músculo esquelético. O **clembuterol**, um fármaco "anabólico" usado ilicitamente por atletas para melhorar o desempenho físico (ver Capítulo 59), é um agonista β_2 que age desse modo.

Aparentemente por atuação em receptores β_2, as catecolaminas inibem a liberação de histamina pelo tecido pulmonar de cobaias e de humanos em resposta a um desafio anafilático (ver Capítulo 18).

Os linfócitos e outras células do sistema imunológico também expressam receptores adrenérgicos (principalmente receptores β). A proliferação de linfócitos, a destruição celular mediada por linfócitos e a produção de muitas citocinas são inibidas por agonistas β-adrenérgicos. A importância fisiológica e clínica desses efeitos ainda não foi estabelecida. Para uma revisão dos efeitos do sistema nervoso simpático sobre a função imunológica, consulte Elenkov *et al*., 2000.

Agonistas de receptores adrenérgicos



- A **norepinefrina** e a **epinefrina** mostram relativamente pouca seletividade de receptor
- Agonistas α_1 seletivos incluem **fenilefrina** e **oximetazolina**
- Agonistas α_2 seletivos incluem **clonidina** e **α-metilnorepinefrina**. Esses agentes causam queda da pressão sanguínea, em parte por inibição da liberação de norepinefrina e em parte por uma ação central. A **metildopa**, desenvolvida como um fármaco hipotensor (nos dias atuais, praticamente obsoleto, exceto durante a gravidez), dá origem à formação do falso mediador metilnorepinefrina
- Agonistas β_1 seletivos incluem a **dobutamina**. O aumento da contratilidade cardíaca pode ser útil clinicamente, mas todos os agonistas β_1 podem causar arritmias cardíacas
- Agonistas β_2 seletivos incluem **salbutamol**, **terbutalina** e **salmeterol**, usados principalmente na asma por sua ação broncodilatadora
- Um agonista β_3 seletivo, **mirabegrona**, é utilizado no tratamento da bexiga hiperativa. Os agonistas β_3 promovem a lipólise e apresentam um potencial de tratamento na obesidade.

■ Usos clнnicos

Os principais usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos estão resumidos no boxe clínico (a seguir) e na Tabela 15.4; dentre eles, o mais importante é o uso de agonistas β-adrenérgicos no tratamento da asma (ver Capítulo 29).

Usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos 

- Sistema cardiovascular:
  - Parada cardíaca: epinefrina
  - Choque cardiogênico (ver Capítulos 22 e 23): **dobutamina** (agonista β_1)
- Anafilaxia (hipersensibilidade aguda; ver Capítulos 18 e 29): **epinefrina**
- Sistema respiratório:
  - Asma (ver Capítulo 29): agonistas seletivos de receptores β_2 (**salbutamol**, **terbutalina**, **salmeterol**, **formoterol**)
  - Descongestionamento nasal: gotas contendo **xilometazolina** ou **efedrina** para curta duração de uso
- Outras indicações:
  - **Epinefrina:** em associação a anestésicos locais para prolongar sua ação (ver Capítulo 44)
  - Trabalho de parto prematuro (**salbutamol**; ver Capítulo 36)
  - Agonistas α_2 (p. ex., **clonidina**, **lofexidina**): para baixar a pressão sanguínea, mas são agora raramente prescritos para esta situação, a não ser em situações especiais (ver Capítulo 23) e intraoculares; a lofexidina é usada como adjuvante durante a abstinência de opioides, para reduzir os "calores" na menopausa, especialmente quando o **estrogênio** é contraindicado, como em pacientes com câncer de mama; e para reduzir a frequência das crises de enxaqueca (ver Capítulo 16). Não tem autorização para o tratamento da síndrome de Tourette, caracterizada por tiques múltiplos e surtos de linguagem imprópria
  - Agonista β_3, **mirabegrona:** tratamento de micções cada vez mais frequentes e urgentes e incontinência (sintomas da bexiga hiperativa).

Antagonistas de receptores adrenйrgicos

Os principais fármacos estão relacionados na Tabela 15.2, e outras informações são mostradas na Tabela 15.5. A maioria dos fármacos é seletiva para os receptores α ou β, e muitos também são seletivos para os subtipos.

■ Antagonistas de receptores α-adrenйrgicos

Os principais grupos de antagonistas de receptores α-adrenérgicos são:

- Não seletivos entre os subtipos (p. ex., **fenoxibenzamina, fentolamina**)
- α_1 seletivos (p. ex., **prazosina, doxazosina, terazosina**)
- α_2 seletivos (p. ex., **ioimbina, idazoxano**).

Além destes, os *derivados do ergot* (p. ex., **ergotamina, di-hidroergotamina**) bloqueiam os receptores α, assim como apresentam muitas outras ações, principalmente em receptores 5-HT. Esse grupo é discutido no Capítulo 16. Suas ações sobre receptores α-adrenérgicos são de interesse farmacológico, mas não usadas em terapia.

Antagonistas α-adrenérgicos não seletivos

A **fenoxibenzamina** não é específica para os receptores α, pois também antagoniza as ações da acetilcolina, histamina e 5-HT. Ela é de longa duração de ação porque se liga covalentemente ao receptor. A **fentolamina** é mais seletiva, mas sua ligação ao receptor é reversível e seus efeitos são de curta duração. Em humanos, esses fármacos causam queda na pressão arterial (por causa do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores α) e hipotensão postural. O débito cardíaco e a frequência cardíaca são aumentados. Essa é uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, mediada pelos receptores β. O bloqueio concomitante dos receptores α_2 tende a aumentar a liberação de norepinefrina, fato este que potencializa a taquicardia reflexa por efeito de qualquer agente redutor da pressão sanguínea. A fenoxibenzamina conserva um uso restrito no preparo pré-cirúrgico de pacientes com *feocromocitoma* (ver Capítulo 23 e adiante).

O **labetalol** e o **carvedilol**[5] são fármacos mistos que bloqueiam receptores α_1 e β-adrenérgicos, mas em doses usadas clinicamente, agem predominantemente nos receptores β. O carvedilol é usado principalmente no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca (ver Capítulos 21 e 22); o labetalol é usado no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Antagonistas α_1 seletivos

A **prazosina** foi o primeiro antagonista seletivo/agonista inverso α_1; atua em todos os três subtipos de receptores α_1 (Alexander *et al*., 2016). Atualmente, são preferíveis fármacos similares com meias-vidas mais longas (p. ex., **doxazosina, terazosina**), que têm a vantagem de tornar possível administração em dose diária única. Eles são altamente seletivos para receptores α_1-adrenérgicos e causam vasodilatação e queda da pressão arterial, mas com menos taquicardia do que os antagonistas α não seletivos, presumivelmente, porque não aumentam a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas. A hipotensão postural leve é comum, mas é menos problemática do que com a utilização da prazosina, um fármaco de curta duração.

Os antagonistas de receptores α_1 causam relaxamento da musculatura lisa do colo da bexiga e da cápsula prostática e inibem a hipertrofia desses tecidos; por isso, são úteis no

tratamento da retenção urinária associada à *hipertrofia prostática benigna*. A **tansulosina**, um antagonista dos receptores α_{1A}-adrenérgicos, mostra certa seletividade para a bexiga e causa menos hipotensão do que os antagonistas dos receptores α_1, menos seletivos.

Acredita-se que os receptores α_{1A} participem da hipertrofia patológica não apenas na musculatura lisa vascular e prostática, mas também na hipertrofia cardíaca que ocorre na hipertensão e na insuficiência cardíaca (Papay *et al*., 2013). O uso de antagonistas seletivos α_{1A} para tratar essas condições crônicas está sob investigação.

Antagonistas α_2 seletivos

A **ioimbina** é um alcaloide de ocorrência natural; vários análogos sintéticos foram produzidos, como o **idazoxano**. Esses fármacos são usados experimentalmente para análise de subtipos de receptores α, e a ioimbina, provavelmente em virtude de seu efeito vasodilatador, ganhou notoriedade como afrodisíaca, mas nenhum deles é usado terapeuticamente.

Usos clínicos e efeitos adversos dos antagonistas de receptores α-adrenérgicos

Os principais usos clínicos dos antagonistas de receptores α-adrenérgicos estão relacionados com as suas ações cardiovasculares e estão resumidos no boxe clínico (a seguir). As aplicações clínicas desses fármacos são limitadas. No tratamento da hipertensão, os fármacos bloqueadores não seletivos de receptores α-adrenérgicos são insatisfatórios, por causa de sua tendência para produzir taquicardia, hipotensão postural e sintomas gastrintestinais. Contudo, os antagonistas α_1 seletivos (especialmente os compostos com duração de ação mais prolongada, como a **doxazosina** e a **terazosina**) são úteis. Eles não afetam diretamente a função cardíaca de modo apreciável, e a hipotensão postural é menos problemática do que com prazosina ou antagonistas α não seletivos. Têm relevância no tratamento da hipertensão grave, em que são adicionados ao tratamento com fármacos de primeira e segunda linhas, mas não são usados como agentes de primeira escolha (ver Capítulo 23). Ao contrário de outros fármacos anti-hipertensivos, esses agentes causam discreta diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e aumento no de lipoproteínas de alta densidade (ver Capítulo 24); no entanto, é incerta a importância clínica desses efeitos potencialmente benéficos. Eles são também usados no controle dos sintomas obstrutivos em pacientes com hipertrofia prostática benigna.

Antagonistas de receptores α-adrenérgicos 

- Antagonistas seletivos α_1 (p. ex., **prazosina**, **doxazosina**, **terazosina**) são utilizados no tratamento da hipertensão e da hipertrofia benigna da próstata. Os efeitos adversos incluem hipotensão postural, incontinência de estresse e disfunção erétil
- A **tansulosina** é α_{1A} seletiva e age principalmente no trato urogenital. É utilizada no tratamento da hipertrofia benigna da próstata e pode causar hipotensão postural, menor do que com outros agonistas α_1
- A **ioimbina** é um antagonista seletivo α_2; não é usada clinicamente.

O *feocromocitoma* é um tumor do tecido cromafim secretante de catecolaminas que causa hipertensão grave e inicialmente episódica. A maneira mais efetiva de controlar a pressão arterial nesses casos é uma combinação de antagonistas α e adrenérgicos. O tumor pode ser removido cirurgicamente, sendo essencial bloquear os receptores α e β antes do início da cirurgia, para evitar os efeitos de uma liberação súbita de catecolaminas quando o tumor é manipulado. A fenoxibenzamina, um antagonista α irreversível que reduz o máximo da curva dose-resposta agonista (ver Capítulo 2, Figura 2.4B), é combinada com um antagonista β-adrenérgico para esse fim.

Usos clínicos dos antagonistas de receptores α-adrenergicos 

- Hipertensão grave (ver Capítulo 23): antagonistas seletivos de receptores dddddα$_1$ (p. ex., **doxazosina**) em combinação com outros fármacos
- Hipertrofia prostática benigna (p. ex., **tansulosina**, um antagonista seletivo de receptores α_{1A})
- Feocromocitoma: **fenoxibenzamina** (antagonista irreversível) no preparo pre-cirurgico.

■ Antagonistas de receptores β-adrenȟrgicos

Os antagonistas de receptores β-adrenérgicos são importantes em nível terapêutico. Eles foram descobertos em 1958, 10 anos após Ahlquist ter postulado a existência dos receptores β-adrenérgicos. O primeiro composto, **dicloroisoprenalina**, era um agonista parcial. Avanços posteriores conduziram ao **propranolol,** que é um antagonista muito mais potente e puro, que bloqueia igualmente os receptores β_1 e β_2. As vantagens clínicas potenciais de fármacos que exibem alguma atividade agonista parcial e/ou seletividade para o receptor β_1 levaram ao desenvolvimento de **practolol** (seletivo para receptores β_1, mas retirado do mercado devido à sua toxicidade), **oxprenolol** e **alprenolol** (não seletivos

e com considerável atividade agonista parcial) e **atenolol** (β_1 seletivo sem atividade agonista). Dois fármacos mais recentes são o **carvedilol** (um antagonista β não seletivo que apresenta, adicionalmente, atividade bloqueadora sobre receptores α_1) e **nebivolol** (um antagonista seletivo para β_1 com atividade mediada por óxido nítrico vasodilatador; ver Capítulo 21). Esses dois últimos fármacos mostraram-se mais eficazes que os agonistas β-adrenérgicos convencionais para o tratamento da insuficiência cardíaca (ver Capítulos 22 e 23). As características dos compostos mais importantes estão relatadas na Tabela 15.5. Os antagonistas β-adrenérgicos clinicamente mais disponíveis são inativos sobre os receptores β_3, de modo que eles não afetam a lipólise.

Efeitos

Os principais efeitos farmacológicos dos antagonistas β-adrenérgicos podem ser deduzidos pela Tabela 15.1. Os efeitos graves produzidos em humanos dependem do grau de atividade simpática e são discretos nos indivíduos em repouso. Os efeitos mais importantes são no sistema cardiovascular e na musculatura lisa brônquica (ver Capítulos 22, 23 e 29).

Em um paciente saudável em descanso, o propranolol provoca ligeiras mudanças no batimento e débito cardíacos e na pressão arterial, mas o β-bloqueio reduz de forma acentuada o efeito do exercício ou da excitação nessas mesmas variáveis (Figura 15.6). Os fármacos com atividade agonista parcial, como o oxprenolol, aumentam a frequência de repouso, mas a reduzem durante o exercício. A tolerância máxima ao exercício é consideravelmente reduzida em indivíduos normais, em parte por causa da limitação da resposta cardíaca e em parte porque a vasodilatação mediada pelos receptores β no músculo esquelético é reduzida. O fluxo coronariano é reduzido, mas relativamente menos do que o consumo de oxigênio do miocárdio, de tal modo que a oxigenação do miocárdio é melhorada; este efeito é importante no tratamento da angina *pectoris* (ver Capítulo 22). Em indivíduos saudáveis, a redução da força de contração do coração não é importante, em contraste com pacientes com doença cardíaca (ver mais adiante neste capítulo).

Um efeito importante, mas de certo modo inesperado, dos antagonistas de receptores β é sua ação anti-hipertensiva (ver Capítulo 23). Os pacientes com hipertensão mostram queda gradual da pressão arterial, que leva alguns dias para se desenvolver plenamente. O mecanismo é complexo e consiste em:

- Redução do débito cardíaco
- Redução da liberação de renina pelas células justaglomerulares do rim
- Ação central, reduzindo a atividade simpática.

A vasodilatação pode contribuir para a ação anti-hipertensiva dos fármacos (p. ex., carvedilol e nebivolol, ver anteriormente) com tais propriedades.

O bloqueio do efeito facilitador dos receptores β pré-sinápticos sobre a liberação de norepinefrina (ver Tabela 15.1) também pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo. Tal

efeito dos β-bloqueadores é útil clinicamente. Em razão de a vasoconstrição reflexa estar preservada, a hipotensão induzida por exercício e a postural são menos problemáticas do que com muitos outros fármacos anti-hipertensivos.

Muitos antagonistas β apresentam um efeito antiarrítmico importante no coração (ver Capítulo 22).

A resistência das vias respiratórias em indivíduos normais é apenas discretamente aumentada pelos β-bloqueadores, e isso não causa consequência alguma. Contudo, em pessoas asmáticas, os antagonistas β não seletivos (tais como propranolol) podem causar broncoconstrição grave, a qual obviamente não responde às doses usuais de fármacos como salbutamol ou epinefrina. Esse risco é menor com antagonistas β_1 seletivos, mas nenhum é tão seletivo a ponto de permitir que esse risco seja ignorado.

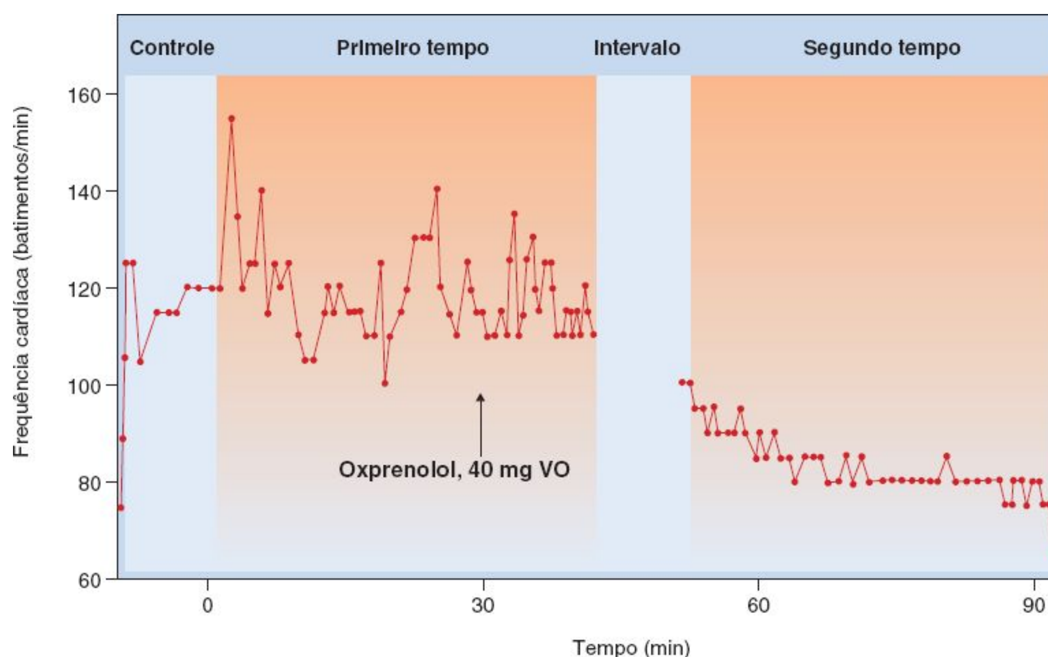


Figura 15.6 Registro contínuo da frequência cardíaca em um espectador de partida de futebol ao vivo, mostrando o efeito do β-bloqueador oxprenolol. (De Taylor, S.H., Meeran, M.K., 1973. In: Burley *et al*. (Eds) New Perspectives in Beta-Blockade. CIBA Laboratories, Horsham.)

Apesar do envolvimento dos receptores β-adrenérgicos nas ações hiperglicêmicas da epinefrina, os β-bloqueadores somente causam alterações metabólicas mínimas em pessoas normais. Eles não afetam o início da hipoglicemia após uma injeção de insulina, mas causam certo retardo da recuperação da glicemia. Em pacientes diabéticos, o uso de antagonistas β aumenta a probabilidade de hipoglicemia induzida por exercício, pois a liberação normal de glicose pelo fígado induzida pela epinefrina é diminuída. Além disso, os antagonistas dos receptores β podem alterar a percepção da hipoglicemia ao atenuar os seus sintomas (ver Capítulo 32 e adiante, p. 213).

Antagonistas de receptores β-adrenergicos 

- Não seletivos entre receptores oooooβ$_1$ e eeeeeβ$_2$-adrenergicos: **propranolol**, **alprenolol**, **oxprenolol**
- Seletivos para β$_1$: **atenolol**, **nebivolol**
- O **alprenolol** e o **oxprenolol** têm atividade agonista parcial
- Muitos usos clínicos (ver boxe clínico adiante)
- Riscos importantes são broncoconstrição e bradicardia com insuficiência cardíaca (quando administrado a pacientes instáveis, com deterioração da função cardíaca)
- Os efeitos adversos incluem extremidades frias, insônia, depressão, fadiga
- Alguns (p. ex., propranolol) mostram eliminação pre-sistemica rápida e, portanto, reduzida biodisponibilidade
- Alguns fármacos (p. ex., **labetalol**, **carvedilol**) bloqueiam tanto receptores a como b.

Usos clínicos

Os principais usos clínicos dos antagonistas de receptores β-adrenérgicos estão relacionados com seus efeitos no sistema cardiovascular e são discutidos nos Capítulos 22 e 23. Eles estão resumidos no boxe clínico a seguir.

O uso de antagonistas de receptores β na insuficiência cardíaca merece atenção especial, visto que a opinião clínica sobre esse assunto foi completamente modificada. Os pacientes com doenças cardíacas podem depender de certo grau de atividade simpática sobre o coração para manter um débito adequado; assim, o impedimento dessa atividade pelo bloqueio dos receptores β pode exacerbar a insuficiência cardíaca, razão pela qual o uso desse tipo de fármacos em tais pacientes era considerado inadequado. Fármacos com atividade agonista parcial (p. ex., oxprenolol, alprenolol) seriam teoricamente vantajosos, visto que eles podem, por sua própria ação, manter certo grau de ativação do receptor β$_1$-adrenérgico e, ao mesmo tempo, atenuar a resposta cardíaca a um aumento da atividade nervosa simpática ou à epinefrina circulante. Contudo, ensaios clínicos não mostraram clara vantagem desses fármacos em termos de redução da incidência de insuficiência cardíaca, e um fármaco específico (o **xamoterol**, já retirado do mercado), com acentuada ação agonista, piorou claramente a situação.

Paradoxalmente, os antagonistas dos receptores β são utilizados em dosagens baixas no tratamento da insuficiência cardíaca compensada, e existem provas de que melhorem a probabilidade de sobrevivência em pacientes cuidadosamente selecionados (ver Capítulo 23), embora exista o perigo de exacerbar o problema no início (Bristow, 2011). O **carvedilol** é geralmente utilizado com esse propósito.

O hemangioma infantil é o tumor de tecidos moles mais comum em crianças, ocorrendo em 3 a 10% dos bebês e geralmente regredindo sem tratamento. Cerca de 12% são complicados, por exemplo, por impacto em órgãos vitais, como o olho, e requerem intervenção. Em 2008, uma observação casual de que o tratamento da insuficiência cardíaca com propranolol em duas crianças pequenas, com hemangiomas graves, estava associado à sua regressão levou a ensaios clínicos que confirmaram a eficácia do propranolol para essa indicação. Tal uso foi aprovado pela FDA, assim como na Europa, e o propranolol é agora uma terapia-padrão para o hemangioma infantil grave. A evidência dessa dita eficácia acentuada (Léauté-Labrèze *et al*., 2015) destaca a provável importância das ações tróficas mediadas por β-adrenérgicos, pelo menos nesse tumor endotelial pediátrico. Formas mais leves e sem complicações de hemangioma infantil são, às vezes, tratadas com timolol ou propranolol tópicos.

Usos clínicos dos antagonistas de receptores β-adrenergicos 

- Cardiovasculares (ver Capítulos 22 e 23):
  - Angina *pectoris*
  - Infarto agudo do miocárdio e infartos subsequentes
  - Prevenção de arritmias recorrentes (principalmente se induzidas por ativação simpática)
  - Insuficiência cardíaca (em pacientes bem compensados)
  - Hipertensão (não são mais de primeira escolha; ver Capítulo 23).
- Outros usos:
  - Hemangioma infantil grave/complicado
  - Glaucoma (p. ex., **timolol** em colírio)
  - Tireotoxicose (ver Capítulo 35), como adjuvante do tratamento definitivo (p. ex., pre-operatorio e durante o início do tratamento com carbimazol)
  - Ansiedade (ver Capítulo 45), no controle dos sintomas somáticos (p. ex., palpitações, tremor)
  - Profilaxia da enxaqueca (ver Capítulo 16)
  - Tremor essencial benigno (distúrbio familiar).

Efeitos indesejados

Os principais efeitos indesejados dos antagonistas de receptores β-adrenérgicos no uso terapêutico resultam de sua ação principal (bloquear esses receptores).

Broncoconstrição. É pouco importante quando há ausência de doença das vias respiratórias; no entanto, em pacientes asmáticos, o efeito pode ameaçar a vida. É também clinicamente importante em pacientes com outros tipos de doença pulmonar obstrutiva (p.

ex., bronquite crônica, enfisema), embora a relação risco/benefício possa favorecer o tratamento cauteloso de determinados pacientes e, tal como mencionado anteriormente, colocou-se a hipótese de utilizar os antagonistas dos receptores β no tratamento de pacientes com asma estável.

Depressão cardíaca. Pode ocorrer depressão cardíaca, levando a sinais de insuficiência cardíaca, particularmente em idosos. Pacientes insuficientes tratados com betabloqueadores (ver anteriormente) com frequência pioram sintomaticamente nas primeiras semanas antes que o efeito benéfico se manifeste.

Bradicardia. A bradicardia sinusal pode progredir para bloqueio cardíaco que ameace a vida, em particular se os antagonistas β-adrenérgicos forem coadministrados com outros fármacos antiarrítmicos que prejudiquem a condução cardíaca (ver Capítulo 22).

Hipoglicemia. A liberação de glicose em resposta à epinefrina é um recurso de segurança que pode ser importante em pacientes diabéticos e em outros indivíduos propensos a crises hipoglicêmicas. A resposta simpática à hipoglicemia produz sintomas (especialmente taquicardia) que alertam os pacientes da necessidade urgente de carboidratos (em geral, na forma de uma bebida açucarada). Os β-bloqueadores reduzem esses sintomas, de modo que a hipoglicemia incipiente tem mais probabilidade de não ser percebida pelo paciente. Há uma vantagem teórica de usar agentes β_1 seletivos, porque a liberação de glicose pelo fígado é controlada pelos receptores β_2.

Fadiga. Provavelmente é decorrente da redução do débito cardíaco e da diminuição da perfusão muscular durante o exercício. Trata-se de uma queixa frequente dos pacientes que usam fármacos β-bloqueadores.

Extremidades frias. Este é um efeito comum, provavelmente devido à perda da vasodilatação mediada pelos receptores β nos vasos cutâneos. Teoricamente, é menos provável que os fármacos β_1 seletivos produzam esse efeito, que também pode ser menos pronunciado em pacientes tratados com antagonistas β-adrenérgicos com propriedades vasodilatadoras adicionais, mas ainda não está claro se isso ocorre na prática.

Outros efeitos adversos associados aos antagonistas de receptores β-adrenérgicos não são o resultado óbvio do bloqueio desses receptores. Um dos efeitos é a ocorrência de pesadelos, que são observados principalmente com fármacos altamente lipossolúveis que penetram facilmente no cérebro, como o propranolol.

FÁRMACOS QUE AFETAM OS NEURÔNIOS NORADRENÉRGICOS

Este capítulo enfatiza a transmissão simpática periférica. Contudo, os mesmos princípios são aplicáveis para o SNC (ver Capítulo 40, em que muitos dos fármacos aqui mencionados também agem). Os fármacos e mecanismos principais são apresentados na Tabela 15.6.

Fármacos que interferem na síntese de norepinefrina

A α-**metiltirosina**, que inibe a tirosina hidroxilase, tem sido utilizada de modo experimental, mas já não é usada na clínica. De fato, muito poucos fármacos clinicamente importantes afetam diretamente a síntese de norepinefrina. A **carbidopa**, um derivado da hidrazina da dopa, que inibe a dopa descarboxilase, é um exemplo e é usada no tratamento do parkinsonismo (ver Capítulo 41).

A **metildopa**, ainda usada no tratamento da hipertensão durante a gravidez (ver Capítulo 23), é captada por neurônios noradrenérgicos, sendo então convertida no falso transmissor α-metilnorepinefrina. Essa substância não é desaminada dentro do neurônio pela MAO, de modo que ela se acumula e desloca a norepinefrina das vesículas sinápticas. A α-metilnorepinefrina é liberada do mesmo modo que a norepinefrina, mas é menos ativa que esta última nos receptores α_1-adrenérgicos e, portanto, é menos eficaz na produção de vasoconstrição. Entretanto, é mais ativa nos receptores pré-sinápticos (α_2), de tal modo que o mecanismo de retroalimentação autoinibitório passa a operar mais efetivamente que o normal, reduzindo assim a liberação do transmissor. Ambos os efeitos (assim como um efeito central, provavelmente causado pelo mesmo mecanismo celular) contribuem para a ação hipotensora. O fármaco produz efeitos colaterais típicos de fármacos antiadrenérgicos de ação central (p. ex., sedação), além de estar associado a riscos "fora do alvo" de reações hemolíticas de fundo imunológico e hepatotoxicidade, de modo que, atualmente, é pouco utilizado, exceto para hipertensão na segunda metade da gravidez, em que existe uma experiência considerável e sem sinais de perigo para o feto.

A **6-hidroxidopamina** (idêntica à dopamina, exceto por um grupo hidroxila adicional) é uma neurotoxina do tipo "cavalo de Troia". Ela é captada seletivamente por terminações nervosas noradrenérgicas, em que é convertida a uma quinona reativa que destrói a terminação nervosa, produzindo uma "simpatectomia química". Os corpos celulares sobrevivem e, por fim, a inervação simpática se restabelece. O fármaco mostra-se útil para objetivos experimentais, mas não apresenta usos clínicos. Se injetado diretamente no cérebro, destrói seletivamente as terminações nervosas que o captam (*i. e.,* dopaminérgicas, noradrenérgicas e adrenérgicas), mas não atinge o cérebro se administrado sistemicamente.

A **MPTP** (**1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetra-hidropiridina**; ver Capítulo 41) é uma toxina seletiva semelhante que atua nos neurônios dopaminérgicos.

A **droxidopa** (**di-hidroxifenilserina,** L-DOPS) está sob investigação para o tratamento da hipotensão. Ela penetra na barreira hematencefálica e é um profármaco convertido em norepinefrina pela dopa descarboxilase, contornando a etapa de hidroxilação catalisada por DBH. Aumenta a pressão arterial pelo aumento da liberação de norepinefrina.

Fármacos que afetam o armazenamento de norepinefrina

A **reserpina** é um alcaloide do arbusto *Rauwolfia*, que foi usado na Índia durante séculos para o tratamento de distúrbios mentais. A reserpina bloqueia de forma potente o transporte de norepinefrina e outras aminas para as vesículas de armazenamento,

bloqueando o VMAT. A norepinefrina passa a acumular-se então no citoplasma, em que é degradada pela MAO. O conteúdo de norepinefrina dos tecidos cai e a transmissão simpática é bloqueada. A reserpina também causa depleção de 5-HT e dopamina de neurônios no cérebro, no qual tais aminas são transmissoras (ver Capítulo 40). Na atualidade, a reserpina é usada apenas experimentalmente, mas já teve uso como fármaco anti-hipertensivo. Seus efeitos centrais, especialmente a depressão, são provavelmente resultantes do comprometimento da transmissão mediada por norepinefrina e por 5-HT no cérebro (ver Capítulo 48), e constituíam um sério problema quando sua dose era aumentada.

Fármacos que afetam a liberação de norepinefrina

Os fármacos podem afetar a liberação de norepinefrina de quatro principais maneiras:

- Bloqueando diretamente a liberação ("fármacos bloqueadores de neurônios")
- Promovendo liberação de norepinefrina na ausência de despolarização da terminação nervosa (fármacos simpatomiméticos de ação indireta)
- Interagindo com receptores pré-sinápticos que indiretamente inibem ou aumentam a liberação induzida por despolarização; exemplos são agonistas α_2 (pp. 200-201), angiotensina II, dopamina e prostaglandinas
- Aumentando ou diminuindo os estoques disponíveis de norepinefrina (p. ex., reserpina, ver acima; inibidores da MAO, ver Capítulo 48).

Fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos

Os fármacos "bloqueadores de neurônios" (p. ex., **guanetidina**) foram descobertos em meados dos anos 1950, quando estavam sendo investigadas alternativas para substituir os bloqueadores ganglionares no tratamento da hipertensão. O principal efeito da guanetidina é inibir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Ela tem pouco efeito na medula da suprarrenal e nenhum nas terminações nervosas que liberam outros transmissores, diferentes da norepinefrina. Fármacos relacionados incluem **bretílio**, **betanidina** e **debrisoquina** (na atualidade, de interesse principalmente como ferramenta para estudos sobre o metabolismo de fármacos; ver Capítulo 12).

■ Efeitos

Os fármacos dessa classe reduzem ou abolem a resposta dos tecidos à estimulação nervosa simpática, mas não afetam (ou podem potencializar) os efeitos da norepinefrina circulante.

▼ O mecanismo de ação da guanetidina sobre a transmissão noradrenérgica é complexo. Sendo um substrato para o NET (ver Tabela 15.6), ela se acumula seletivamente nas terminações nervosas noradrenérgicas. Sua atividade inicial é decorrente do bloqueio da condução dos impulsos nas

terminações nervosas que seletivamente acumulam o fármaco – atuando como anestésico local seletivo para nervos noradrenérgicos, sendo a seletividade reduzida até sua captação pelo NET nos terminais desses axônios. Como consequência, sua ação é impedida por fármacos que bloqueiam o NET, como os *antidepressivos tricíclicos* (ver Capítulo 48).

A guanetidina concentra-se também em vesículas sinápticas por meio do transportador vesicular VMAT, possivelmente interferindo na sua capacidade exocitótica e deslocando a norepinefrina. Desse modo, ela causa depleção gradual e de longa duração da norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas, similar ao efeito da reserpina.

Grandes doses de guanetidina causam danos estruturais aos neurônios noradrenérgicos, provavelmente devido ao seu acúmulo em alta concentração nos terminais nervosos. Pode, portanto, ser usado de maneira experimental como uma neurotoxina seletiva para neurônios simpáticos.

A guanetidina, a betanidina e a debrisoquina não são mais usadas clinicamente, agora que estão disponíveis fármacos anti-hipertensivos superiores. Embora extremamente eficazes na redução de níveis pressóricos elevados, produzem graves efeitos colaterais associados à perda dos reflexos simpáticos. Os mais problemáticos incluem hipotensão postural, diarreia, congestão nasal e falha na ejaculação. Também não conseguem reduzir a pressão arterial de forma eficaz à noite, quando os pacientes estão deitados.

Aminas simpatomimйticas de aзгo indireta

■ Mecanismo de aзгo e relaзхes estrutura-atividade

A **tiramina**, a **anfetamina** e a **efedrina** estão estruturalmente relacionadas à norepinefrina e, embora sejam muito menos potentes, têm efeitos qualitativamente semelhantes. No entanto, em vez de agir diretamente sobre os adrenorreceptores, elas atuam principalmente de forma indireta, liberando a norepinefrina endógena a partir das terminações nervosas simpáticas. Fármacos que agem de modo semelhante e são usados por seus efeitos centrais (ver Capítulo 49) incluem o **metilfenidato** e a **atomoxetina**.

Esses fármacos têm ações apenas discretas sobre os receptores adrenérgicos, mas são suficientemente parecidos com epinefrina para serem transportados para o interior das terminações nervosas pelo NET. Uma vez no interior das terminações nervosas, eles são internalizados nas vesículas pelo VMAT em troca da norepinefrina, a qual escapa para o citosol. A norepinefrina citosólica sai através do NET, em troca pela monoamina exógena, para agir em receptores pós-sinápticos (Figura 15.7). O processo de liberação não envolve exocitose e, portanto, suas ações não necessitam da presença de Ca^{2+}. Eles não são

completamente específicos em suas ações e agem em parte por efeito direto em receptores adrenérgicos, em parte inibindo o NET (aumentando, assim, o efeito da norepinefrina liberada), e em parte, ainda, inibindo a MAO.

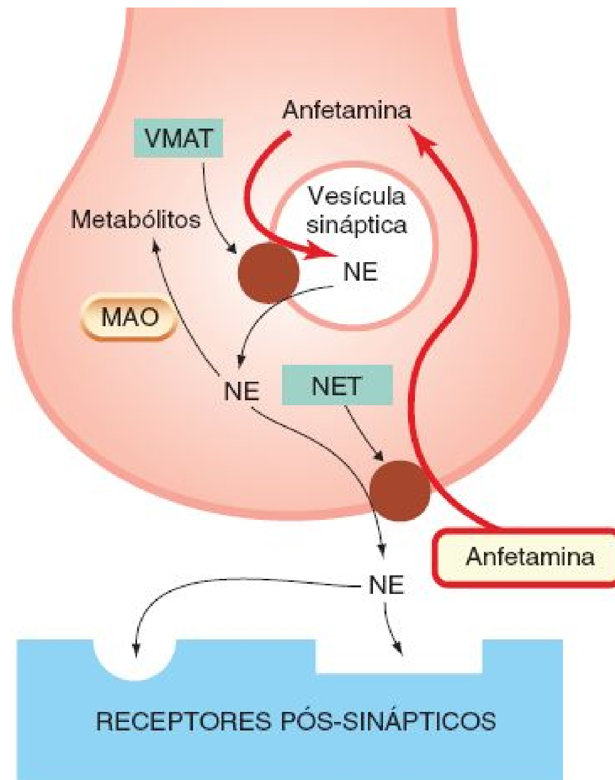


Figura 15.7 **O modo de ação da anfetamina, uma amina simpatomimética de ação indireta.** A anfetamina entra na terminação nervosa por meio do transportador de norepinefrina (NET) e penetra nas vesículas sinápticas via transportador vesicular de monoaminas (VMAT), em troca com a norepinefrina (NE), que se acumula no citosol. Parte da NE é degradada pela monoamina oxidase (MAO) no interior da terminação nervosa, enquanto outra parte escapa, em troca com a anfetamina por intermédio do transportador de norepinefrina, atuando então em receptores pós-sinápticos. A anfetamina também reduz a recaptura de NE por meio do transportador, potencializando, assim, a ação da NE liberada.

Como esperado, o efeito desses fármacos é fortemente influenciado por outros fármacos que modificam a transmissão noradrenérgica. Assim, a reserpina e a 6-hidroxidopamina abolem seus efeitos por depletarem a norepinefrina das terminações nervosas. Por outro lado, os inibidores da MAO potencializam fortemente seus efeitos, pois impedem a inativação do transmissor deslocado das vesículas dentro das terminações. A inibição da MAO aumenta a ação particularmente da tiramina, porque essa substância é, em si, um substrato para a MAO. Em geral, a tiramina da dieta é destruída pela MAO na

parede intestinal e no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Esse mecanismo não ocorre quando a MAO está inibida, e assim a ingestão de alimentos ricos em tiramina, tais como queijo fermentado (p. ex., *Brie* maturado), pode então provocar aumento súbito e perigoso da pressão arterial. Os inibidores de NET, tais como a **imipramina** (ver Tabela 15.6), interferem nos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta por bloqueio de sua captura nas terminações nervosas.

Esses fármacos, especialmente a anfetamina, têm importantes efeitos no SNC (ver Capítulos 49 e 50), que dependem de sua capacidade de liberar não apenas norepinefrina, mas também 5-HT e dopamina das terminações nervosas no cérebro. Uma importante característica dos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta consiste no desenvolvimento de acentuada tolerância. Doses repetidas de anfetamina ou tiramina, por exemplo, produzem respostas pressoras progressivamente menores. Isso provavelmente é causado por depleção das reservas liberáveis de norepinefrina. Verifica-se também o desenvolvimento de tolerância aos efeitos centrais com a administração repetida.

■ Efeitos

Os efeitos periféricos das aminas simpatomiméticas de ação indireta incluem broncodilatação, aumento da pressão arterial, vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio, e inibição da motilidade intestinal. Suas ações centrais são responsáveis pelo seu significativo potencial de uso abusivo e pelas limitadas aplicações terapêuticas (ver Capítulos 49, 50 e 59). Com exceção da efedrina, que ainda é utilizada como descongestionante nasal, em virtude de sua ação central menor, esses fármacos não são mais usados por causa dos seus efeitos simpatomiméticos periféricos.

Inibidores da captura de norepinefrina

A recaptura da norepinefrina liberada pelo NET constitui o mecanismo mais importante de término de sua ação. Muitos fármacos inibem o NET, e assim aumentam os efeitos tanto da atividade nervosa simpática como da norepinefrina circulante. O NET não é responsável pela remoção da epinefrina circulante, de modo que esses fármacos não afetam as respostas a essa amina.

A principal classe de fármacos cuja ação primária é a inibição do NET é constituída pelos *antidepressivos tricíclicos* (ver Capítulo 48), como, por exemplo, a **imipramina**. Esses fármacos exercem seu principal efeito no SNC, mas também causam taquicardia e arritmias cardíacas, refletindo seu efeito periférico sobre a transmissão simpática. A **cocaína**, conhecida principalmente pela sua tendência para causar uso abusivo (ver Capítulos 49 e 50) e pela atividade anestésica local (ver Capítulo 44), aumenta a transmissão simpática, causando taquicardia e aumento da pressão arterial (e após uso crônico, cardiomiopatia e hipertrofia cardíaca). Seus efeitos centrais de euforia e excitação (ver Capítulo 49) são provavelmente manifestação do mesmo mecanismo que atua por intermédio da dopamina e da 5-HT no cérebro. A cocaína potencializa fortemente os

efeitos da norepinefrina em animais experimentais ou em tecidos isolados, desde que as terminações nervosas simpáticas estejam intactas.

Muitos fármacos que agem principalmente em outras etapas da transmissão simpática também inibem o NET em certo grau, presumivelmente porque a molécula transportadora tem características estruturais em comum com outros locais de reconhecimento de norepinefrina, tais como receptores e enzimas de degradação.

O transportador extraneuronal de monoaminas (EMT; do inglês, *extraneuronal monoamine transporter*), que é importante na remoção da epinefrina da circulação sanguínea, não é afetado pela maioria dos fármacos que bloqueiam o NET. Contudo, é inibido pela **fenoxibenzamina** e por vários *corticosteroides* (ver Capítulo 27). Essa ação dos corticosteroides pode ter alguma relevância para seus efeitos terapêuticos em condições como a asma, mas é provavelmente de importância menor.

Os principais locais de ação dos fármacos que afetam a transmissão adrenérgica encontram-se resumidos na Figura 15.8.

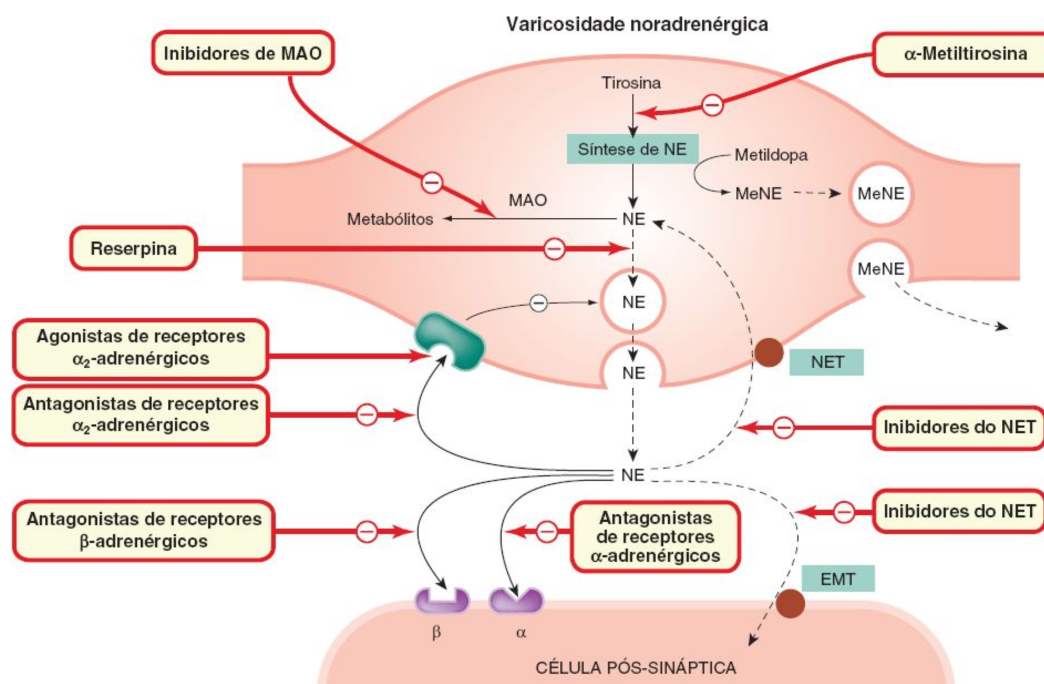


Figura 15.8 **Diagrama geral de uma terminação nervosa noradrenérgica, mostrando os locais de ação de fármacos.** *EMT*, transportador de monoaminas extraneuronais; *MAO*, monoamina oxidase; *MeNE*, metilnorepinefrina; *NE*, norepinefrina; *NET*, transportador neuronal de norepinefrina.

Fármacos que atuam nas terminações nervosas noradrenérgicas 

- Fármacos que inibem a síntese de norepinefrina incluem:
  - **α-Metiltirosina:** bloqueia a tirosina hidroxilase; não é usada clinicamente
  - **Carbidopa:** bloqueia a dopa descarboxilase e é usada no tratamento do parkinsonismo (ver Capítulo 41); exerce efeito pequeno na síntese de norepinefrina
- A **α-metildopa** dá origem a um falso transmissor (α-metilnorepinefrina), que é um agonista α_2-adrenérgico potente, causando, assim, uma forte retroalimentação pré-sináptica inibitória (bem como ações centrais). A sua utilização como agente anti-hipertensor está limitada principalmente à gravidez
- A **reserpina** bloqueia o acúmulo de norepinefrinas nas vesículas pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT), depletando, assim, os estoques de norepinefrina e bloqueando a transmissão. É eficaz na hipertensão, mas pode causar depressão grave. Clinicamente obsoleta
- Os fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos (p. ex., **guanetidina**, **betanidina**) são seletivamente concentrados nas terminações (captura pelo transportador de norepinefrina [NET]) e em vesículas (captura pelo VMAT) e bloqueiam a liberação do transmissor, parcialmente por ação anestésica local. São eficazes na hipertensão, mas causam efeitos colaterais importantes (hipotensão postural, diarreia, congestão nasal etc.), por isso atualmente são pouco utilizados
- A **6-hidroxidopamina** é neurotóxica seletiva para neurônios noradrenérgicos, porque é captada e convertida em um metabólito tóxico. É usada experimentalmente para destruir neurônios noradrenérgicos. Não tem uso clínico
- As aminas simpatomiméticas de ação indireta (p. ex., **anfetamina**, **efedrina**, **tiramina**) são acumuladas pelo NET e deslocam a norepinefrina das vesículas, possibilitando seu escape. O efeito é muito aumentado pela inibição da monoamina oxidase (MAO), o que pode levar à grave crise hipertensiva após ingestão de alimentos ricos em tiramina por pacientes tratados com inibidores da MAO
- Os agentes simpatomiméticos de ação indireta são estimulantes do sistema nervoso central. O **metilfenidato** e a **atomoxetina** são usados no tratamento do déficit de atenção com hiperatividade
- Os fármacos que inibem o NET incluem **cocaína** e fármacos **antidepressivos tricíclicos**. Os efeitos simpáticos são aumentados por tais fármacos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Robertson, D., Biaggioni, I., Burnstock, G., Low, P.A., Paton, G.F.R. (Eds.), 2012. Primer on the autonomic nervous system, third ed. Academic Press, Elsevier, Amsterdam. (*Excelente e abrangente livro sobre todos os aspectos, incluindo farmacologia, do sistema nervoso autônomo. De maneira alguma elementar, apesar do "primer" em seu título*)

Receptores adrenérgicos

Ahles, A., Engelhardt, S., 2014. Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease. Pharmacol. Rev. 66, 598–637. (*Visão geral abrangente das variantes de adrenorreceptores no que diz respeito à modulação da função e expressão do receptor e do seu papel na fisiologia e na doença*)

Alexander, S.P.H., et al., 2015. The Concise Guide to Pharmacology 2015/16: G protein-coupled receptors. Br. J. Pharmacol. 172, 5744–5869. (*Síntese de artigos dos fármacos-alvo, incluindo adrenorreceptores*)

Baker, J.G., Hall, I.P., Hill, S.J., 2003. Agonist and inverse agonist actions of β-blockers at the human β_2-adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. Mol. Pharmacol. 64, 1357–1369. (*Os β-bloqueadores diferem em sua capacidade de ativar e bloquear as vias cAMP e proteinoquinase ativada por mitógeno, apontando para possíveis diferenças na eficácia clínica entre os diferentes membros da classe*)

Gilsbach, R., Hein, L., 2012. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? Br. J. Pharmacol. 165, 90–102. (*Defende a importância dos autorreceptores versus os heterorreceptores na mediação das funções fisiológicas dos antagonista α_2-adrenérgicos e as funções farmacológicas dos fármacos agonistas dos adrenorreceptores α_2, respectivamente*)

Guimaraes, S., Moura, D., 2001. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol. Rev. 53, 319–356. (*Artigo sobre os papéis complexos de diferentes adrenorreceptores nos vasos sanguíneos*)

Kahsai, A.W., Xiao, K.H., Rajagopal, S., et al., 2011. Multiple ligand-specific conformations of the beta(2)-adrenergic receptor. Nature Chem. Biol. 7, 692–700. (*Em oposição ao modelo de dois estados da atividade dos receptores, existe uma variação significativa nas conformações dos receptores provocadas por ligantes diferentes, o que tem implicações na concepção de novos agentes terapêuticos*)

Papay, R.S., Ting, S., Piascik, M.T., Prasad, S.V.N., Perez, D.M., 2013. α_{1A}-Adrenergic receptors regulate cardiac hypertrophy in vivo through interleukin-6 secretion. Mol. Pharmacol. 83, 939–948. (*Evidência de que, no camundongo, a IL-6 é um importante mediador da hipertrofia cardíaca de α_{1A}-AR*)

Philipp, M., Hein, L., 2004. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. Pharm. Ther. 101, 65–74.

Outros tópicos

Bermingham, D.P., Blakely, R.D., 2016. Kinase-dependent regulation of monoamine neurotransmitter transporters. Pharmacol. Rev. 68, 888–953. (*Revisa evidências para o controle dependente de quinase de DAT, NET e SERT*)

Biaggioni, I., 2017. The pharmacology of autonomic failure: from hypotension to hypertension. Pharmacol. Rev. 69, 53–62. (*Fascinante farmacologia aplicada de um distúrbio relativamente incomum, mas altamente informativo*)

Bristow, M.R., 2011. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ. Res. 109, 1176–1194. (*Defende que existe "muito espaço para melhora da terapia antiadrenérgica, seja por meio de novas abordagens que exploram as variações da biologia dos receptores e/ou da sinalização intracelular, bem como pela busca através da farmacogenética"*)

Eisenhofer, G., Kopin, I.J., Goldstein, D.S., 2004. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol. Rev. 56, 331–349. (*Revisão que rejeita numerosas falácias relativas às vias pelas quais as catecolaminas de diferentes fontes são metabolizadas e eliminadas*)

Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., et al., 2000. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Rev. 52, 595–638. (*Catálogo detalhado dos efeitos das catecolaminas e do sistema nervoso simpático no sistema imunológico*)

Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Monoamine transporters: from genes to behaviour. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43, 261–284. (*Artigo de revisão com foco nas características de camundongos transgênicos sem transportadores específicos de monoamina*)

Léauté-Labrèze, C., Hoeger, P., Mazereeuw-Hautier, J., et al., 2015. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N. Engl. J. Med. 372, 735–746. (*Ensaio controlado randomizado com desenho adaptativo identificando de modo elegante um regime de dose altamente eficaz. Será que isso estimulará uma pesquisa mais "básica" sobre os mecanismos dos adrenorreceptores β no crescimento e desenvolvimento de células endoteliais?*)

Nonogaki, K., 2000. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 43, 533–549. (*Revisão dos complexos efeitos mediados por receptores adrenérgicos sobre o metabolismo em fígado, músculo e tecido adiposo*)

Sacco, E., Bientinesi, R., 2012. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. Ther. Adv. Urol. 4, 315–324. (*Farmacologia de um agonista seletivo dos receptores β_3-adrenérgicos, licenciado para tratar os sintomas de bexiga hiperativa*)

[1] Dale estava começando a trabalhar nos laboratórios da indústria farmacêutica Wellcome, com a incumbência de verificar a potência de lotes de epinefrina que vinham da fábrica. Ele testou um lote no final de um dia de experimentação em um gato ao qual já havia administrado uma preparação de esporão de centeio. Como ele obteve queda na pressão arterial do animal em vez do esperado aumento, aconselhou que todo o lote caro fosse rejeitado. Sem que soubesse, a mesma amostra lhe foi fornecida para testar poucos dias depois, e ele a descreveu como normal. Não há registro de como Dale conseguiu explicar o fato à administração da Wellcome.

[2] O comprimento pode ser verificado aumentando o diâmetro de 20 μm de um corpo celular neuronal para o de uma bola de golfe (~40.000 μm de diâmetro, um fator de escala de cerca de 2.000); proporcionalmente, o axônio (comprimento do gânglio da cadeia simpática para, digamos, um vaso sanguíneo na panturrilha – aproximadamente 1 metro em humanos, esqueça as girafas) agora atingirá cerca de 2 km – um desafio no que se refere a comando e controle!

[3] Os metabólitos aldeído são potencialmente neurotóxicos; considera-se que possam ter participação em certas doenças degenerativas do SNC (ver Capítulo 41).

[4] E, pelo contrário, a contração da musculatura lisa geralmente não é bem-vinda. Esta afirmativa genérica não deve ser tomada em termos rígidos, mas as exceções (tais como descongestionantes nasais e fármacos de ação oftálmica) são surpreendentemente poucas. Até mesmo a epinefrina (que pode salvar a vida no caso de parada cardíaca) dilata alguns vasos e contrai outros em tecidos menos essenciais como a pele.

[5] O carvedilol também é um agonista parcial que atua durante a sinalização da arrestina (ver Capítulo 3).

5-Hidroxitriptamina e Farmacologia da Enxaqueca 16

CONSIDERA3XES GERAIS

A 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um neurotransmissor importante no cérebro e na periferia. É também um hormônio local e é importante na função plaquetária. Descrevemos sua síntese, armazenamento e liberação, assim como o seu papel na fisiopatologia de três distúrbios (enxaqueca, síndrome carcinoide e hipertensão pulmonar). Revemos, também, a farmacologia de numerosos fármacos que atuam nos receptores 5-HT.

5-HIDROXITRIPTAMINA

Um fator biologicamente ativo, de baixo peso molecular, detectado originalmente em extratos de intestino (“enteramina”) e no soro sanguíneo (“serotonina”), foi finalmente identificado quimicamente como *5-hidroxitriptamina* (Figura 16.1). No presente, os termos “5-HT” e “serotonina” são usados de forma indistinta. A 5-HT foi posteriormente encontrada no sistema nervoso central (SNC), tendo sido demonstrado funcionar tanto como um neurotransmissor quanto como um hormônio local no sistema vascular periférico. Este capítulo aborda o metabolismo, a distribuição e os papéis fisiológicos da 5-HT na periferia, e os diferentes tipos de receptores 5-HT e os fármacos que neles atuam. Informação adicional do papel da 5-HT no cérebro, suas relações com transtornos psiquiátricos e as ações de fármacos psicotrópicos são apresentadas nos Capítulos 40, 47 e 48. O uso de fármacos que modulam a 5-HT no intestino é abordado no Capítulo 31.

DISTRIBUI3ГO, BIOSSHNTESE E DEGRADA3ГO

As concentrações mais elevadas de 5-HT encontram-se em três órgãos:

- *Na parede do intestino.* Cerca de 90% da quantidade total no corpo está presente nas células *enterocromafins* (células endócrinas com propriedades de coloração distintas) no intestino. Essas células são derivadas da crista neural e assemelham-se às da medula suprarrenal. Encontram-se principalmente no estômago e intestino delgado, intercaladas com células da mucosa. Pode ser encontrada alguma 5-HT

em células nervosas do plexo mientérico, em que esta funciona como neurotransmissor excitatório (ver Capítulos 13 e 31)

- *No sangue.* As plaquetas contêm concentrações elevadas de 5-HT. Elas acumulam 5-HT a partir do plasma por um sistema de transporte ativo e liberam-na dos grânulos citoplasmáticos quando se agregam (daí a concentração elevada de 5-HT no soro de sangue coagulado, ver Capítulo 25)
- *No SNC.* A 5-HT é um transmissor no SNC e está presente em concentrações elevadas em regiões localizadas do mesencéfalo. Seu papel funcional é discutido no Capítulo 40.

Embora a 5-HT esteja presente na dieta, a maior parte desta é metabolizada antes de entrar na corrente sanguínea. A 5-HT endógena provém de uma via biossintética similar à da norepinefrina (ver Capítulo 15), exceto que o aminoácido precursor é o *triptofano* em vez da tirosina (ver Figura 16.1). O triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano nas células cromafins e neurônios pela ação da *hidroxilase do triptofano*, uma enzima confinada às células produtoras de 5-HT (mas não presente nas plaquetas). O 5-hidroxitriptofano é, então, descarboxilado em 5-HT pela *descarboxilase ácida L-aromática* ubíqua, a qual também participa na síntese de catecolaminas (ver Capítulo 15) e histamina (ver Capítulo 18). As plaquetas (e neurônios) apresentam um mecanismo de captação de 5-HT de elevada afinidade. Elas ficam carregadas de 5-HT à medida que passam através da circulação intestinal, em que a concentração local é relativamente alta. Pelo fato de os mecanismos de síntese, armazenamento, liberação e recaptação de 5-HT serem muito similares aos da norepinefrina, muitos fármacos afetam indiscriminadamente ambos os processos (ver Capítulo 15). Contudo, foram desenvolvidos os *inibidores seletivos de recaptação de serotonina* (ISRS), os quais são terapeuticamente importantes como ansiolíticos e antidepressivos (ver Capítulos 45 e 48). A 5-HT é, com frequência, armazenada em neurônios e células cromafins como um neurotransmissor, juntamente com vários hormônios peptídicos, tais como a *somatostatina*, a *substância P* ou o *polipeptídio intestinal vasoativo* (ver Capítulo 19).

A degradação de 5-HT (ver Figura 16.1) ocorre principalmente por meio de desaminação oxidativa, catalisada pela *monoamina oxidase A*, seguida de oxidação em *ácido 5-hidroxi-indolacético* (5-HIAA), mais uma vez a via sendo a mesma do catabolismo da norepinefrina. O 5-HIAA é excretado na urina e serve como indicador da produção de 5-HT no corpo. Tal é usado, por exemplo, no diagnóstico da síndrome carcinoide.

Classificaзro dos receptores de 5-HT

▼ Percebeu-se há muito tempo que as ações da 5-HT não são todas mediadas por receptores do mesmo tipo, e várias classificações farmacológicas têm ido e vindo. O sistema corrente está resumido na Tabela 16.1, e estão disponíveis detalhes completos em <www.guidetopharmacology.org>. Essa classificação leva em consideração dados de sequenciamento derivados de clonagem, mecanismos de transdução de sinal e especificidade farmacológica, assim como os fenótipos de receptores 5-HT de camundongos *knock-out*.

Essa diversidade é espantosa. Atualmente, existem cerca de 14 subtipos de receptores conhecidos (em conjunto com um gene extra no camundongo). Eles são divididos em sete classes (5-HT_{1-7}), uma das quais (5-HT_3) é um canal de cátion operado por ligante, enquanto as restantes são receptores acoplados à proteína G (GPCR; do inglês, *G protein-coupled receptors*; ver Capítulo 3). As seis famílias de GPCR são, ainda, subdivididas em 13 subtipos de receptores com base no seu sequenciamento e farmacologia. A maioria dos subtipos encontra-se em todas as espécies até agora examinadas, mas há algumas exceções (o gene 5-HT_{5B} é encontrado no camundongo, mas não foi encontrado em humanos). As sequências dos receptores 5-HT_1 e 5-HT_2 estão fortemente conservadas entre as espécies, mas os receptores 5-HT_{4-7} são mais diversos e agrupados com base principalmente na sua farmacologia. A maioria dos GPCR da 5-HT sinaliza por meio da adenilciclase/cAMP, mas alguns (o subtipo 5-HT_2) ativam a fosfolipase C para gerar segundos mensageiros derivados dos fosfolipídios (ver Capítulo 3).

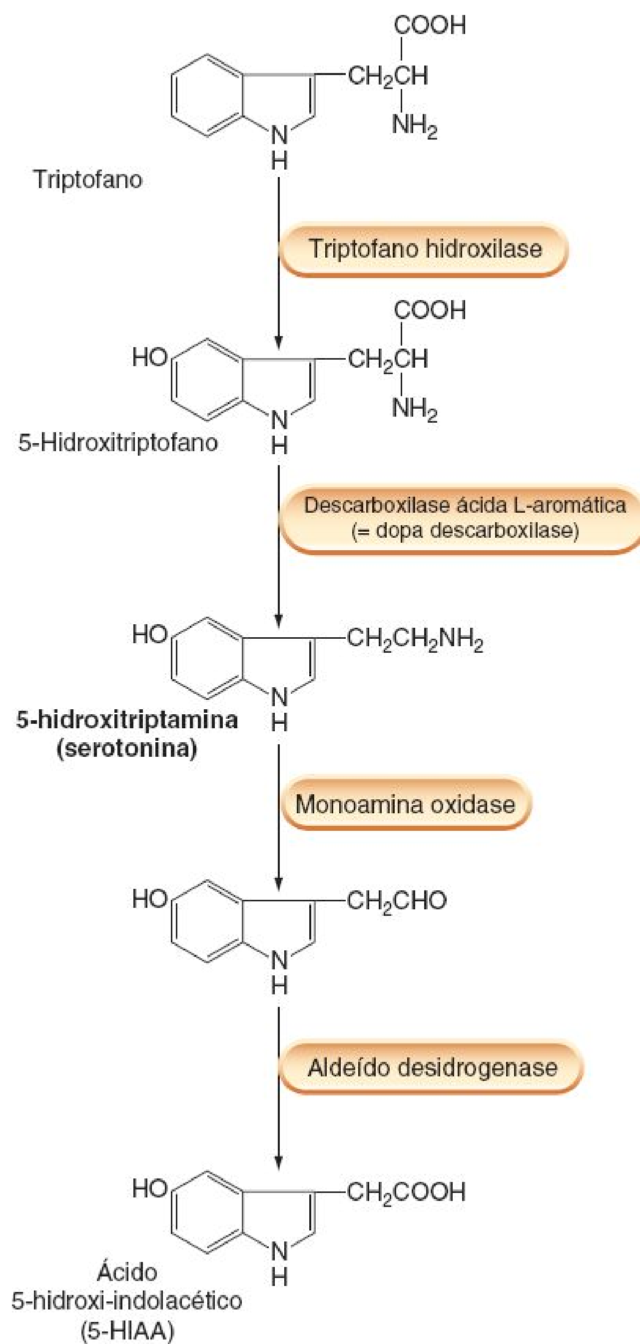


Figura 16.1 **Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.**

Distribuição, biossíntese e degradação da 5-hidroxitriptamina (5-HT) 

- Os tecidos ricos em 5-HT são:
  - Trato gastrintestinal (células cromafins e neurônios entéricos)
  - Plaquetas
  - Sistema nervoso central
- Metabolismo semelhante ao da norepinefrina
  - A 5-HT é formada a partir do triptofano dietético, o qual é convertido a 5-hidroxitriptofano pela hidroxilase do triptofano, e depois a 5-HT por uma descarboxilase não específica
- A 5-HT é transportada para as células por um transportador de captação específico da serotonina (SERT; do inglês, *specific serotonin uptake transporter*)
  - A degradação ocorre principalmente pela monoamina oxidase, formando ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), o qual é excretado na urina.

Ações e funções da 5-hidroxitriptamina (5-HT) 

- São ações importantes:
  - Aumento da motilidade intestinal (excitação direta do músculo liso e ação indireta via neurônios entéricos)
  - Contração de outros músculos lisos (brônquios, útero)
  - Mistura de constrição vascular (direta e via inervação simpática) e dilatação (dependente do endotélio)
  - Agregação plaquetária
  - Estimulação de terminações nervosas periféricas nociceptivas
  - Excitação/inibição de neurônios do sistema nervoso central
- Os papéis fisiológicos e fisiopatológicos postulados incluem:
  - Na periferia: peristaltismo, vômitos, agregação plaquetária e hemostase, inflamação, sensibilização de nociceptores e controle microvascular
  - No sistema nervoso central: muitas funções postuladas, incluindo controle do apetite, sono, humor, alucinações, comportamento estereotipado, percepção dolorosa e vômitos
- As condições clínicas associadas a um distúrbio da 5-hidroxitriptamina (5-HT) incluem:
  - Enxaqueca, síndrome carcinoide, hipertensão pulmonar, alterações do humor e ansiedade.

Além desses três subtipos principais, foram encontradas muitas isoformas genéticas, que dão origem a quatro ou mais de alguns desses receptores. A

relevância farmacológica e fisiopatológica destas isoformas genéticas não é clara.

Com exceção dos agentes seletivos 5-HT_3, os agonistas e antagonistas dos receptores 5-HT são relativamente não seletivos no que se refere aos diferentes subtipos de receptores. Isso torna a sua farmacologia difícil de interpretar e resumir.

Foram produzidos muitos camundongos transgênicos com ausência de membros funcionais desta família de receptores (ver, p. ex., Bonasera e Tecott, 2000). Os déficits funcionais em tais animais são geralmente muito sutis, sugerindo que esses receptores possam servir para modular, mais do que habilitar, as respostas fisiológicas. A Tabela 16.1 proporciona uma visão geral dos receptores mais importantes. Alguns dos alvos farmacológicos mais significativos incluem os seguintes:

***Receptores 5-HT_1*.** Aqueles com significado farmacológico ocorrem principalmente no cérebro, sendo os subtipos distinguidos com base na sua distribuição regional e sua especificidade farmacológica. Sua função é, sobretudo, inibitória. O subtipo 5-HT_{1A} é particularmente importante em relação ao humor e comportamento (ver Capítulos 45, 47), e o camundongo *knock-out* para o 5-HT_1 exibe defeitos na regulação do sono, capacidade de aprendizagem e outras funções do SNC. Os polimorfismos do receptor podem estar associados a uma suscetibilidade aumentada para o uso abusivo de drogas. Acredita-se que os subtipos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, expressos em neurônios que inervam os vasos sanguíneos cerebrais, são importantes na enxaqueca e são o alvo para os **triptanos** (p. ex., **sumatriptana)**, um importante grupo de fármacos usado no tratamento de crises agudas (Figura 16.2). Infelizmente, o receptor 5-HT_{1B} está também presente na vasculatura do coração e em outros locais, explicando alguns dos efeitos indesejáveis associados à terapia com triptanos. O desafortunado receptor "5-HT_{1C}" – na realidade, o primeiro a ser clonado – foi oficialmente declarado como não existente, tendo sido ignominiosamente reclassificado como receptor 5-HT_{2C} quando se verificou estar associado à produção de trifosfato de inositol em vez de adenilciclase.

Tabela 16.1 Alguns fármacos importantes que atuam nos principais subtipos de receptores 5-HT.

Receptor	Localização	Função principal	Sistema de sinalização primária	Fármacos importantes	
				Agonistas	Antagonistas
5-HT_{1A}	Principalmente SNC	Inibição neuronal Efeitos comportamentais: sono, alimentação,	Proteína G (G_i/G_o)	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, buspirona (AP), cabergolina	Metiotepina, ioimbina, cetanserina,

		termorregulação, ansiedade	↓ cAMP (podem também modular os canais Ca^{2+})		pizotifeno, espiperona
5-HT_{1B}	SNC, músculo liso vascular, muitos outros locais	Inibição pré-sináptica Efeitos comportamentais Vasoconstrição pulmonar	Proteína G (G_i/G_o) ↓ cAMP (podem também modular os canais Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos (AP), clozapina, cabergolina, di-hidroergotamina	Metiotepina (AI), ioimbina, cetanserina, espiperona
5-HT_{1D}	SNC, vasos sanguíneos	Vasoconstrição cerebral Efeitos comportamentais: locomoção	Proteína G (G_i/G_o) ↓ cAMP (podem também modular os canais Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos, clozapina, cabergolina (AP), di-hidroergotamina/ergotamina	Metiotepina (AI), ioimbina, cetanserina, metisergida, espiperona
5-HT_{1E}	SNC	–	Proteína G (G_i/G_o) ↓ cAMP (podem também modular os canais Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos; clozapina, di-hidroergotamina	Metiotepina, ioimbina, metisergida
5-HT_{1F}	SNC, útero, coração, trato GI	–	Proteína G (G_i/G_o) ↓ cAMP (podem também modular os canais Ca^{2+})	8-OH-DPAT, triptanos; clozapina di-hidroergotamina/ergotamina, lamistidano	Ioimbina, metisergida
5-HT_{2A}	SNC, SNP, músculo liso, plaquetas	Excitação neuronal Efeitos comportamentais Contração do músculo liso (intestino, brônquios etc.) Agregação plaquetária	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Cetanserina, clozapina, metisergida

		Vasoconstrição/vasodilatação			
5-HT_{2B}	Fundo gástrico	Contração	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Cetanserina, clozapina, ioimbina
5-HT_{2C}	SNC, linfócitos	–	Proteína G (G_q/G_{11}) ↑ IP_3, Ca^{2+}	LSD, cabergolina, metisergida (AP), 8-OH-DPAT, ergotamina (AP)	Cetanserina, clozapina (AI), metisergida
5-HT_3 (recentemente renomeados 5-HT_{3A})	SNP, SNC	Excitação neuronal (neurônios autonômicos nociceptivos) Êmese Efeitos comportamentais: ansiedade	Canal de cátion operado por ligantes	2-Me-5-HT, clorometil biguanida	Granisetrona, ondansetrona, palonosetrona
5-HT_4	SNP (trato GI), SNC	Excitação neuronal Motilidade GI	Proteína G (G_s) ↑ cAMP	Metoclopramida, tegaserode (AP), cisaprida	Tropisetrona
5-HT_{5A}	SNC	Modulação de comportamento exploratório (roedores)?	Proteína G (G_s) ↑ cAMP	Triptanos, 8-OH-DPAT	Clozapina, metisergida, ioimbina, cetanserina
5-HT_6	SNC, leucócitos	Aprendizagem e memória, modulação da neurotransmissão	Proteína G $(G_s$ ↑ cAMP	LSD, ergotamina	Clozapina (AI), espiperona, metisergida, di-hidroergotamina
5-HT_7	SNC, trato GI, vasos sanguíneos	Termorregulação? Ritmo circadiano?	Proteína G (G_s) ↑ cAMP	Buspirona (AP), bromocriptina, cisaprida, 8-OH-DPAT, LSD	Clozapina (AI), metisergida, buspirona, di-hidroergotamina, cetanserina, ioimbina

O sistema de classificação de receptores fundamenta-se na base de dados IUPHAR em <www.guidetopharmacology.org>

Muitos fármacos aqui não são clinicamente utilizados ou não estão atualmente disponíveis no Reino Unido (p. ex., tropisetrona), mas são incluídos uma vez que são, com frequência, utilizados experimentalmente ou referidos na literatura.

A lista de agonistas e antagonistas não é exaustiva.

2-Me-5-HT, 2-metil-5-hidroxitriptamina; *8-OH-DPAT*, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina; *SNC*, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *AI*, agonista inverso; *IP_3*, inositol trifosfato; *LSD*, dietilamida do ácido lisérgico; *AP*, agonista parcial; *SNP*, sistema nervoso periférico.

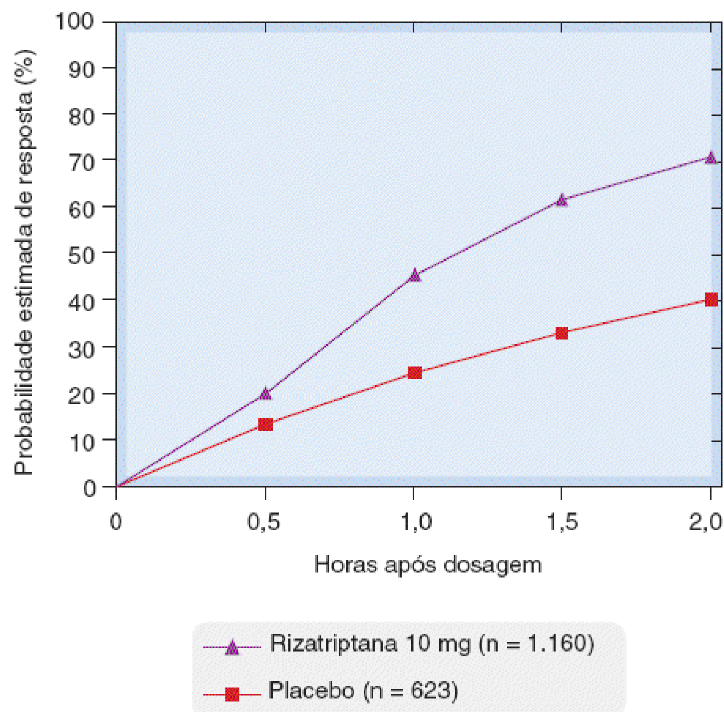


Figura 16.2 O triptano rizatriptana alivia a dor associada às crises de enxaqueca. O gráfico é uma plotagem de Kaplan-Meier mostrando a probabilidade de sentir alívio da dor da crise após tratamento com placebo ou com 10 mg de rizatriptana. (Modificada de Dahlof *et al*., 1999.)

***Receptores 5-HT$_2$*.** Estes estão presentes no SNC, mas são particularmente importantes na periferia. Os efeitos da 5-HT no músculo liso e plaquetas, que são conhecidos há muitos anos, são mediados pelo receptor 5-HT$_{2A}$, tal como alguns dos efeitos comportamentais de agentes como a **dietilamida do ácido lisérgico** (LSD; ver Tabela 16.1 e Capítulo 49). Os receptores 5-HT$_2$ estão associados à fosfolipase C e, assim, estimulam a formação de trifosfato de inositol. O subtipo 5-HT$_{2A}$ é funcionalmente o mais importante, tendo os outros uma distribuição e papel funcional muito mais limitados. O papel dos receptores 5-HT$_2$ na fisiologia normal é provavelmente mínimo, mas pode tornar-se mais proeminente em condições patológicas, tais como asma e trombose vascular (ver Capítulos 25 e 29). Os camundongos com ausência de receptores 5-HT$_2$ exibem defeitos na motilidade do cólon (5-HT$_{2A}$), defeitos cardíacos (5-HT$_{2B}$) e distúrbios do SNC (5-HT$_{2C}$).

***Receptores 5-HT$_3$*.** Os receptores 5-HT$_3$ são excepcionais por serem canais iônicos de membrana (ver Capítulo 3) e causarem excitação diretamente, sem envolvimento de nenhum segundo mensageiro. O receptor em si consiste em um homo ou heteropentamérico de subunidades distintas, que são designadas por letras subscritas adicionais (p. ex., 5-HT$_{3A\text{-}E}$ em humanos). Os receptores 5-HT$_3$ ocorrem principalmente no sistema nervoso periférico, em particular nos neurônios sensitivos nociceptivos (ver Capítulo 43) e nos neurônios autonômicos e entéricos, em que a 5-HT exerce forte efeito excitatório. A 5-HT desperta dor quando injetada localmente; quando dada IV, desencadeia um quadro delicado de reflexos autonômicos, que resultam da excitação de muitos tipos de fibras nervosas sensitivas vasculares, pulmonares e cardíacas. Os receptores 5-HT$_3$ também ocorrem no cérebro, particularmente na *área postrema*, uma região do bulbo envolvida no reflexo do vômito, e antagonistas 5-HT$_3$ seletivos são usados como fármacos antieméticos (ver Capítulo 31). Polimorfismos nas subunidades estão associados à suscetibilidade aumentada para náuseas e vômitos.

***Receptores 5-HT$_4$*.** Estes ocorrem no cérebro, assim como em órgãos periféricos como trato gastrintestinal, bexiga e coração. Seu principal papel fisiológico parece ser no trato gastrintestinal, em que produzem excitação neuronal e medeiam o efeito da 5-HT na estimulação do peristaltismo. Os camundongos deficientes em receptores 5-HT$_4$ exibem um fenótipo complexo, incluindo comportamento alimentar anormal em resposta ao estresse.

Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) 

- Existem sete famílias (5-HT_{1-7}), com subtipos adicionais 5-HT_1 (A-F) e 5-HT_2 (A-C). Foram também observados muitos polimorfismos e variantes de *splice*
- Todos são receptores acoplados à proteína G, com exceção de 5-HT_3, que são canais de cátions operados por ligantes
  – Os receptores 5-HT_1 ocorrem principalmente no sistema nervoso central (SNC) (todos os subtipos) e em alguns vasos sanguíneos (subtipos 5-$HT_{1B/D}$). Alguns efeitos são mediados pela inibição da adenilciclase, incluindo inibição neural e vasoconstrição. Agonistas específicos incluem os triptanos (usados no tratamento da enxaqueca) e a **buspirona** (usada em casos de ansiedade). Antagonistas específicos incluem **espiperona** e **metiotepina**
  – Os receptores 5-HT_2 ocorrem no SNC e em muitos locais periféricos (em especial nos vasos sanguíneos, plaquetas, neurônios autonômicos). Os efeitos neuronais e no músculo liso são excitatórios, e alguns vasos sanguíneos são dilatados em resultado da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais. Os receptores 5-HT_2 atuam por intermédio da via fosfolipase C/trifosfato de inositol. Seus ligantes incluem a dietilamida do ácido lisérgico (**LSD**; agonista no SNC, antagonista na periferia). Antagonistas específicos incluem **cetanserina**
  – Os receptores 5-HT_3 ocorrem no sistema nervoso periférico, especialmente em neurônios aferentes nociceptivos e entéricos, e no SNC. Os efeitos são excitatórios, mediados por canais iônicos acoplados ao receptor. O **2-metil-5-HT** é um agonista específico. Antagonistas específicos incluem a **ondansetrona** e **palonosetrona**. Os antagonistas são usados principalmente como fármacos antieméticos, mas também podem ser ansiolíticos
  – Os receptores 5-HT_4 ocorrem principalmente no sistema nervoso entérico (também no SNC). Os efeitos são excitatórios, por meio da estimulação de adenilciclase, causando um aumento da motilidade gastrintestinal. Agonistas específicos incluem a **metoclopramida** (usada para estimular o esvaziamento gástrico)
  – Os receptores 5-HT_5 (um subtipo em humanos) estão localizados no SNC. Sabe-se pouco acerca do seu papel nos humanos
  – Os receptores 5-HT_6 estão localizados no SNC e leucócitos. Sabe-se pouco acerca do seu papel nos humanos
  – Os receptores 5-HT_7 estão localizados no SNC e trato gastrintestinal. Sabe-se pouco acerca do seu papel nos humanos, mas dados emergentes mostram que eles também podem ser importantes na enxaqueca.

Receptores 5-HT_5, 5-HT_6 e 5 HT_7. Sabe-se pouco acerca desses receptores. Estão todos presentes no SNC assim como em outros tecidos. Há dois genes para isoformas de 5-HT_5, mas apenas um deles codifica um receptor funcional em

humanos, embora ambos possam ser funcionais nos roedores. Adicionalmente à sua ação nos receptores 5-$HT_{1B/D}$, a sumatriptana é também um antagonista do receptor 5-HT_7, sugerindo que este receptor possa ser também um alvo importante para o tratamento da enxaqueca (Agosti, 2007).

EFEITOS FARMACOLYGICOS

As ações da 5-HT são numerosas e complexas, existindo uma variação considerável entre espécies. Essa complexidade reflete a profusão de subtipos de receptores 5-HT. Os principais locais de ação são os mostrados a seguir.

Trato gastrintestinal. A maioria dos subtipos de receptores 5-HT está presente no intestino, com exceção dos da família 5-$HT_{5/6}$. Apenas cerca de 10% da 5-HT no intestino está localizada em neurônios, em que atua como um neurotransmissor, enquanto o restante está localizado nas células enterocromafins, que atuam como sensores para transdução de informação acerca do estado do intestino, e liberam 5-HT para a *lamina propria*. De modo geral, os receptores 5-HT estão presentes na maior parte dos componentes neuronais do sistema nervoso entérico, assim como músculo liso, células secretórias e outras. Sua principal função é regular o peristaltismo, a motilidade intestinal, a secreção e a sensibilidade visceral; as respostas observadas são complexas e o leitor é remetido para Beattie e Smith (2008) para uma descrição mais detalhada.

A importância da 5-HT no intestino é salientada pela distribuição generalizada no sistema nervoso entérico e mucosa intestinal do *transportador específico de captação de serotonina* (SERT; do inglês, *serotonin uptake transporter*), que rápida e eficientemente remove 5-HT extracelular, limitando, desse modo, a sua ação. Os inibidores desse transportador, tais como os ISRS (ver Capítulo 48), exageram a ação da 5-HT no intestino, explicando alguns dos efeitos secundários comuns desses fármacos, que incluem diarreia. Curiosamente, há evidência de defeitos genéticos desse sistema de recaptação na síndrome do intestino irritável, que podem explicar os sintomas bastante desconcertantes da doença (ver Capítulo 31).

Músculo liso. Em muitas espécies (embora apenas em uma extensão menor nos humanos), o músculo liso fora do trato gastrintestinal (p. ex., útero e árvore brônquica) também é contraído por 5-HT.

Vasos sanguíneos. O efeito da 5-HT nos vasos sanguíneos depende de vários fatores, incluindo o tamanho do vaso, as espécies e a atividade simpática prevalente. Os grandes vasos, tanto as artérias quanto as veias, são geralmente contraídos por 5-HT, embora a sensibilidade varie bastante. Este é o resultado de uma ação direta nas células de músculo liso vasculares, mediada por receptores 5-HT_{2A}. A dilatação de grandes vasos intracranianos contribui para as cefaleias, enquanto a ativação de receptores 5-HT_1 causa constrição, contribuindo talvez para a ação antienxaqueca desses fármacos. A 5-HT pode também causar vasodilatação indiretamente, por meio da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais vasculares (ver Capítulo 21) e inibindo a liberação de norepinefrina dos terminais nervosos simpáticos. Se 5-HT for injetada por via intravenosa, inicialmente a pressão arterial sobe, devido à constrição de grandes vasos, e depois desce, devido à dilatação arteriolar. A 5-HT pode desempenhar um papel na patologia da *hipertensão pulmonar* (ver adiante neste capítulo e Capítulo 23).

Plaquetas. A 5-HT causa agregação plaquetária (ver Capítulo 25), atuando nos receptores 5-HT2A, e as plaquetas que se acumulam no vaso liberam 5-HT adicional. Se o endotélio estiver

intacto, a liberação de 5-HT pelas plaquetas aderentes causa vasodilatação, o que ajuda a manter o fluxo sanguíneo; se estiver danificado (p. ex., aterosclerose), a 5-HT causa constrição e restringe ainda mais o fluxo sanguíneo. Pensa-se que esses efeitos derivados da 5-HT das plaquetas sejam importantes na doença vascular.

Terminais nervosos. A 5-HT estimula os terminais nervosos sensitivos nociceptivos (mediadores da dor), um efeito mediado principalmente por receptores 5-HT_3. Se injetada na pele, a 5-HT causa dor; quando administrada sistematicamente, fomenta uma variedade de reflexos autonômicos por meio da estimulação de fibras aferentes em coração e pulmões, que complicam ainda mais a resposta cardiovascular. Em algumas espécies, os mastócitos liberam 5-HT quando estimulados, e os pelos das folhas de urtiga contêm 5-HT, entre outros mediadores. A 5-HT também inibe a liberação de transmissores de neurônios adrenérgicos na periferia.

Sistema nervoso central. A 5-HT é um neurotransmissor importante no SNC, e vários fármacos antipsicóticos e antidepressivos importantes atuam nessas vias (ver Capítulos 47 e 48). O LSD é um agonista/agonista parcial relativamente não seletivo do receptor 5-HT, que atua centralmente como um potente alucinógeno. Contudo, suas ações são complexas: a 5-HT excita alguns neurônios e inibe outros; ela também atua pré-sinapticamente para inibir a liberação de transmissores de terminais nervosos, e isso pode fundamentar algumas das ações de fármacos serotoninérgicos na enxaqueca. Diferentes subtipos de receptores medeiam esses efeitos. O papel da 5-HT no SNC é discutido no Capítulo 40.

Alcaloides do *ergot* 

- Estas substâncias ativas são produzidas por um fungo que infecta culturas de cereais e são responsáveis por incidentes de envenenamento ocasionais. Os compostos mais importantes são:
  - **Ergotamina** usada na prevenção da enxaqueca, e **di-hidroergotamina**
  - **Ergometrina**, usada em obstetrícia para prevenir hemorragias pós-parto
  - **Metisergida**, anteriormente usada para tratar a síndrome carcinoide e prevenção da enxaqueca
  - **Bromocriptina**, usada no parkinsonismo e em distúrbios endócrinos
- Os locais principais de ação são os receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT), receptores de dopamina e receptores adrenérgicos (efeitos mistos agonista, antagonista e agonista parcial)
- Os efeitos indesejáveis incluem náuseas e vômitos, vasoconstrição (os alcaloides do *ergot* estão contraindicados em pacientes com doença vascular periférica).

FБRMACOS QUE ATUAM NOS RECEPTORES 5-HT

A Tabela 16.1 lista alguns agonistas e antagonistas significativos de diferentes tipos de receptores. Muitos são apenas parcialmente seletivos. Nossa maior compreensão da localização e da função dos diferentes subtipos de receptores deu oportunidade ao desenvolvimento de compostos com uma seletividade melhorada para os receptores.

Os fármacos importantes que atuam em receptores 5-HT na periferia incluem os seguintes:

- Embora não sendo clinicamente úteis, os agonistas 5-HT_{1A}, tais como 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), são agentes hipotensores potentes que atuam por intermédio de um mecanismo central. São fármacos experimentais úteis
- Agonistas do receptor 5-$HT1_{B/D}$ (p. ex., os triptanos) são usados para tratar enxaqueca
- Os antagonistas do receptor 5-HT_2 (p. ex., **metisergida**, **cetanserina**) atuam principalmente nos receptores 5-HT_{2A}, mas podem também bloquear outros receptores 5-HT, assim como α-adrenérgicos e receptores de histamina (ver Capítulo 27). **Ergotamina** e metisergida pertencem à família do *ergot* e têm sido usadas principalmente na prevenção de enxaqueca (embora a metisergida seja raramente usada nos dias atuais). Outros antagonistas 5-HT_2 são usados no controle de sintomas da síndrome carcinoide

Tabela 16.2 **Propriedades dos alcaloides do *ergot* e compostos relacionados.**

Fármaco	Ações nos receptores			Útero	Utilizações principais	Efeitos adversos etc.
	5-HT	Receptores α-adrenérgicos	Dopamina			
Ergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT_1) Antagonista (outros locais)	Agonista parcial (vasos sanguíneos)	Inativa	Contração ++	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Êmese, vasospasmo (evitar na doença vascular periférica e gravidez)
Di-hidroergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT_1)	Antagonista	Inativa	Contração +	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Menos êmese do que com ergotamina
Ergometrina	Antagonista fraco/agonista parcial (5-HT_1)	Fraco antagonista/agonista parcial	Fraca	Contração +++	Prevenção de hemorragia pós-parto (ver Capítulo 36)	Náuseas, vômitos
Bromocriptina	Inativo	Antagonista fraco	Agonista/agonista parcial	–	Doença de Parkinson (ver Capítulo 41) Distúrbios endócrinos (ver Capítulo 32)	Sonolência, êmese

Metisergida	Antagonista/agonista parcial em vários subtipos	–	–	–	Síndrome carcinoide Profilaxia da enxaqueca (é raramente usado)	Fibrose retroperitoneal e mediastínica Êmese

5-HT, 5-hidroxitriptamina.

- Os antagonistas do receptor $5\text{-}HT_3$ (p. ex., **granisetrona**, **ondansetrona**, **palonosetrona**) são usados como fármacos antieméticos (ver Capítulos 31 e 57), particularmente no controle de náuseas e vômitos acentuados que ocorrem em muitas formas de quimioterapia para o câncer
- Os agonistas do receptor $5\text{-}HT_4$ que estimulam a atividade peristáltica coordenada (conhecida como uma "ação procinética") podem ser usados no tratamento de distúrbios gastrintestinais (ver Capítulo 31). A **metoclopramida** atua desse modo, bem como pelo bloqueio de receptores de dopamina. Fármacos similares, porém mais seletivos, tais como **cisaprida** e **tegaserode,** foram introduzidos para tratar a síndrome do intestino irritável, mas foram abandonados tendo em conta os efeitos adversos cardiovasculares.

Alcaloides do *ergot*

Os alcaloides do *ergot* têm preocupado os farmacologistas desde há mais de um século. Como grupo, resistem obstinadamente a serem classificados. Muitos atuam nos receptores 5-HT, mas não de forma seletiva, pelo que os seus efeitos são complexos e diversos.

▼ O *ergot*, um extrato do fungo *Claviceps purpurea* que infesta culturas de cereais, contém muitas substâncias ativas, e foi o estudo das suas propriedades farmacológicas que levou Dale a muitas descobertas importantes com relação a acetilcolina, histamina e catecolaminas. Têm ocorrido, e ainda ocorrem, epidemias de envenenamento por *ergot* quando o grão contaminado é usado em alimentos. Os sintomas incluem distúrbios mentais e intensa vasoconstrição periférica, dolorosa, levando à gangrena.[1]

Os alcaloides do *ergot* são moléculas complexas derivadas do ácido lisérgico. Importantes membros do grupo (Tabela 16.2) incluem vários derivados que ocorrem naturalmente e sintéticos com diferentes grupos substituíveis agrupados em torno de um núcleo comum. Estes compostos apresentam ações farmacológicas diversas, sendo difícil identificar alguma relação clara entre a estrutura química e as propriedades farmacológicas.

■ Aзxes

A maioria dos efeitos dos alcaloides do *ergot* parece ser mediada por receptores adrenérgicos, 5-HT ou receptores de dopamina, embora alguns possam ser produzidos por outros mecanismos. Todos os alcaloides estimulam a musculatura lisa, sendo alguns relativamente seletivos para o músculo liso vascular, enquanto outros atuam principalmente no útero. A ergotamina e a **di-hidroergotamina** são, respectivamente, um agonista parcial e um antagonista de receptores α-adrenérgicos. A **bromocriptina** é um agonista de receptores de dopamina, particularmente no SNC (ver Capítulo 40), e a metisergida é um antagonista dos receptores 5-HT_{2A}.

O uso clínico de agentes do *ergot* tem diminuído, porque fármacos mais seletivos e mais seguros têm sido introduzidos, mas, de qualquer modo, continua sendo importante para os farmacologistas. Suas principais ações e utilizações estão resumidas na Tabela 16.2. Como seria esperado de agentes com tantas ações, seus efeitos fisiológicos são complexos e, muitas vezes, mal compreendidos. Ergotamina, di-hidroergotamina e metisergida são discutidas aqui; informação adicional sobre **ergometrina** e bromocriptina é fornecida nos Capítulos 34, 36 e 41.

Efeitos vasculares. Quando injetada em um animal anestesiado, a ergotamina ativa receptores α-adrenérgicos, causando vasoconstrição e uma elevação sustentada da pressão arterial. Ao mesmo tempo, a ergotamina reverte o efeito pressor da epinefrina (ver Capítulo 15). O efeito vasoconstritor da ergotamina é responsável pela gangrena periférica do Fogo de Santo Antônio, e provavelmente também por alguns dos efeitos do *ergot* no SNC. A metisergida e a di-hidroergotamina têm um efeito vasoconstritor muito menor. A metisergida é um potente antagonista do receptor 5-HT_{2A}, enquanto a ergotamina e a di-hidroergotamina atuam em receptores 5-HT_1, o que pode contribuir para a sua atividade antienxaqueca.

Uso clínico. A única utilização da ergotamina é no tratamento de crises de enxaqueca que não respondem a simples analgésicos (ver Capítulos 27 e 43). A metisergida foi anteriormente usada na prevenção da enxaqueca e para tratar os sintomas de tumores carcinoides, mas é raramente utilizada na atualidade. Todos estes fármacos podem ser usados oralmente ou por injeção.

Efeitos adversos. A ergotamina causa frequentemente náuseas e vômitos e deve ser evitada em pacientes com doença vascular periférica devido à sua ação vasoconstritora. A metisergida também causa náuseas e vômitos, mas o seu efeito adverso mais grave, o qual restringe consideravelmente a sua utilidade clínica, é a *fibrose retroperitoneal* e *mediastínica*, que compromete o funcionamento de trato gastrintestinal, rins, coração e pulmões. O mecanismo disso é desconhecido, mas é interessante que reações fibróticas similares podem ocorrer também na síndrome carcinoide, em que há um nível circulante elevado de 5-HT.

ENXAQUECA E OUTRAS CONDI3XES CLHNICAS COM ENVOLVIMENTO DA 5-HT

Nesta seção, são discutidas três situações em que se acredita que as ações periféricas da 5-HT sejam importantes, designadamente, *enxaqueca*, *síndrome carcinoide* e *hipertensão pulmonar*. O uso de antagonistas 5-HT_3 para tratar a êmese induzida por fármacos é discutido no Capítulo 31. A modulação da transmissão mediada por 5-HT no SNC é um mecanismo importante da ação de fármacos antidepressivos e antipsicóticos (ver Capítulos 40, 45 e 48).

ENXAQUECA E FБRMACOS ANTIENXAQUECA

A enxaqueca[2] é uma condição comum e debilitante que afeta 10 a 15% da população e é muitas vezes considerada a terceira doença mais comum no mundo. Embora as causas não sejam bem compreendidas, fatores genéticos e ambientais parecem ser importantes. A frequência dos ataques é variável, com cerca de três quartos dos *migranosos* (como também são chamados os que sofrem de enxaqueca) tendo mais do que um episódio por mês. Em geral, o início das crises começa na puberdade e diminui com o aumentar da idade. Afeta as mulheres duas vezes mais do que os homens e os ataques são frequentemente associados ao ciclo menstrual ou a outros eventos reprodutivos. Parece que a queda rápida dos níveis de estrogênio pode precipitar crises de enxaqueca em indivíduos suscetíveis.

A enxaqueca pode ser *episódica*, quando as crises são relativamente pouco frequentes, ou *crônica*, quando a frequência e a intensidade se tornam um fardo importante para o paciente e é possivelmente acompanhada de comorbidades, tais como problemas gastrintestinais ou questões de saúde mental. O tratamento das duas manifestações é um pouco diferente. É provável que as crises episódicas, por fim, se transformem em uma doença mais crônica, a menos que tratada.

No Reino Unido, todos os anos são desperdiçados cerca de 25 milhões de dias de trabalho ou escolares devido aos efeitos incapacitantes da doença, com um custo econômico de mais de 3 bilhões de libras esterlinas. A OMS classificou a enxaqueca entre as 20 condições mais incapacitantes ao longo da vida.

A enxaqueca pode ser distinguida de outros tipos de cefaleias (p. ex., cefaleias em salva, cefaleias de tensão) com base em recomendações de diagnóstico rigorosas. O início de uma crise é anunciado por uma *fase premonitória*, com sintomas incluindo náuseas, alterações do humor e, com frequência, sensibilidade à luz e ao ruído (fotofobia e fonofobia). Em alguns pacientes, estes podem ocorrer horas antes do início da fase de *aura*, durante a qual a fonofobia e a fotofobia são mais comuns e podem ser acompanhadas de sintomas visuais específicos, tais como uma mancha cega movendo-se lentamente, com luzes cintilantes associadas ("escotomas cintilantes"), ou padrões geométricos de luzes coloridas ("espectro de fortificação"), ou a ilusão de olhar através do lado errado de um telescópio. A fase de *cefaleia* em si é caracterizada por uma cefaleia moderada ou intensa, iniciando-se unilateralmente, mas depois, geralmente, disseminando para ambos os lados da cabeça. Pode ter qualidade pulsátil ou latejante, acompanhada de náuseas, vômitos e prostração. Essa fase pode persistir por horas ou até mesmo dias. Após a resolução da cefaleia, a fase *pós-drômica* pode incluir sensações de fadiga, raciocínio alterado ou alterações do humor. Embora essas diferentes fases representem provavelmente eventos biológicos distintos, na prática, elas podem se sobrepor e correr em paralelo. Uma boa explicação sobre isso é dada por Charles (2013).

Fisiopatologia

As causas da enxaqueca não estão completamente compreendidas. Historicamente, foram elaboradas três hipóteses principais tendo em conta os sintomas (Eadie, 2005).

A clássica *teoria "vascular"*, inicialmente proposta há cerca de 50 anos por Wolf, implicava uma vasoconstrição intracerebral inicial de mediação humoral como causa da aura, seguida por vasodilatação extracerebral causando a cefaleia. Essa ideia não é suportada pela evidência atual, embora, na doença, estejam certamente envolvidos eventos vasculares.

A *hipótese "cerebral"* (Lauritzen, 1987) associava os sintomas ao fenômeno de *disseminação de depressão cortical*. Este é um fenômeno dramático, embora mal compreendido,

desencadeado nos animais experimentais pela aplicação local de K^+ no córtex, acreditando-se também ocorrer no homem após concussão, por exemplo. O avanço de uma onda de profunda inibição neural progride lentamente na superfície cortical a uma velocidade de cerca de 2 mm/min. O equilíbrio iônico está grosseiramente alterado na área afetada, com uma concentração extracelular de K^+ extremamente elevada e redução do fluxo sanguíneo.

A *hipótese inflamatória* (Waeber e Moskowitz, 2005) propõe que a ativação de terminais do nervo trigêmeo nas meninges e vasos extracranianos seja o evento primário em um ataque de enxaqueca. Isso poderia causar dor diretamente e também induzir alterações inflamatórias por meio da liberação de neuropeptídios e outros mediadores inflamatórios pelos terminais nervosos sensitivos (inflamação neurogênica; ver Capítulos 19 e 43). Um de tais peptídios (*peptídio relacionado com o gene de calcitonina* [CGRP; do inglês, *calcitonin gene-related peptide]*; ver Capítulo 19) é efetivamente liberado na circulação meníngea durante um ataque de enxaqueca, e um antagonista desse peptídio, **telcagepant** – um fármaco de investigação (descontinuado devido à toxicidade hepática) – assim como um anticorpo monoclonal neutralizante de CGRP foram extremamente efetivos em cessar as crises (Farinelli *et al*., 2008; Dodick *et al*., 2014; Pellesi *et al*., 2017; Hershey, 2017).

Na prática, elementos desses três fenômenos podem desempenhar um papel na patogênese da enxaqueca, mas, cada vez mais, o foco de atenção tem sido no *sistema trigeminovascular* – os neurônios sensitivos que inervam os vasos cerebrais, como a origem da dor (Charles, 2013; Buture *et al*., 2016; Aurora e Brin, 2017). Os sintomas associados à fase premonitória são amplamente de origem dopaminérgica. O início da fase da aura coincide com a disseminação da depressão cortical, e os estudos de imagem têm indicado alterações generalizadas na perfusão cerebral durante essa fase. Pode existir hipoperfusão em algumas áreas cerebrais, assim como hiperperfusão em outras, sugerindo que os mecanismos fisiológicos que normalmente regulam o relacionamento entre a atividade cerebral e o fluxo sanguíneo fiquem desativados. Tal *desacoplamento neurovascular* é uma característica da difusão da depressão cortical.

Durante a fase de cefaleia, há novamente alterações vasculares, por exemplo, nas artérias meníngeas e cerebral média mas, uma vez mais, estas não são consistentes e, de qualquer modo, não são diretamente responsáveis pela dor e outros sintomas. O que parece ser importante é a *sensibilização central*, a qual aumenta a sensibilidade do migranoso para som, luz, sensações cutâneas e outros estímulos normalmente não dolorosos. Tal é acompanhado por uma liberação de mediadores inflamatórios ou nociceptivos como CGRP, óxido nítrico (NO) e prostaglandinas. Muitas das alterações vasculares e outras observadas podem persistir na fase pós-drômica, a qual pode durar horas ou dias.

É interessante que nenhum desses mecanismos oferece uma explicação totalmente conclusiva, em nível bioquímico, para que fator dá início a um ataque de enxaqueca ou define as anormalidades subjacentes que predispõem indivíduos particulares a sofrerem tais ataques. Em alguns tipos raros de enxaqueca familiar, encontraram-se mutações herdadas que afetam os canais de cálcio e Na^+-K^+-ATPase, sugerindo que um funcionamento anormal da membrana possa ser responsável, mas na maioria das formas de enxaqueca, não existe uma causa genética clara.

Independentemente de nos inclinarmos para a perspectiva de que a enxaqueca seja primariamente um distúrbio vascular, um tipo de concussão espontânea, uma doença inflamatória

ou apenas uma cefaleia ruim, há dois fatores importantes que implicam a 5-HT em sua patogênese:

1. Existe uma subida repentina na excreção urinária do principal metabólito de 5-HT, o 5-HIAA, durante a crise. A concentração sanguínea de 5-HT cai, provavelmente em virtude da depleção da 5-HT plaquetária.
2. Muitos dos fármacos que são efetivos no tratamento da enxaqueca são agonistas ou antagonistas dos receptores 5-HT. Ver Figura 16.3 e o boxe usos clínicos a seguir para informação adicional.

FБRMACOS ANTIENXAQUECA

Os principais fármacos usados no tratamento da enxaqueca estão resumidos na Tabela 16.3, e os seus locais de ação definidos são mostrados na Figura 16.3. É importante distinguir entre fármacos usados *terapeuticamente* para tratar crises agudas de enxaqueca (apropriados quando as crises são bastante infrequentes) e fármacos usados *profilaticamente*. Além dos antagonistas dos receptores 5-HT_2, os fármacos usados de modo profilático constituem uma grande miscelânea, e incluem o agente anticonvulsivo **topiramato** (não no Reino Unido), o diurético poupador de potássio **amilorida** e a **toxina botulínica**. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver Capítulo 27) parecem ter efeito variável, sendo úteis para alguns pacientes, mas não para outros.

Usos Clínicos dos fármacos usados para enxaqueca 

Crise aguda

- Analgésicos comuns (p. ex., **ácido acetilsalicílico**, **paracetamol**; ver Capítulo 27) com ou sem **metoclopramida** (ver Capítulo 31) para acelerar a absorção
- **Ergotamina** (agonista parcial do receptor 5-HT_{1D})
- **Sumatriptana**, **zolmitriptana** (agonistas 5-HT_{1D}).

Profilaxia

- Antagonistas β-adrenérgicos (p. ex., **propranolol**, **metoprolol**; ver Capítulo 15)
- **Pizotifeno** (antagonista do receptor 5-HT_2)
- Outros antagonistas do receptor 5-HT_2:
  - **Cipro-heptadina:** também tem ações anti-histamínicas
  - **Metisergida:** raramente usada devido ao risco de fibrose retroperitoneal
- Antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**; ver Capítulo 48)
- **Clonidina**, um agonista α_2-adrenérgico (ver Capítulo 15)
- Antagonistas do cálcio (p. ex., di-hidropiridinas, **verapamil**; ver Capítulo 22): a cefaleia é um efeito secundário desses fármacos, mas, paradoxalmente, eles podem reduzir a frequência das crises de enxaqueca.

Os agentes mais importantes para o tratamento das crises agudas são atualmente os triptanos. Estes são agonistas 5-HT_1 e são geralmente classificados como agonistas 5-$HT_{1B/1D}$, em grande parte devido à dificuldade em distinguir entre ações desses dois receptores. Contudo, agonistas seletivos com alta afinidade pelo receptor subtipo 5-HT_{1D} mostraram-se decepcionantes na clínica. A sumatriptana tem também alta afinidade pelo receptor 5-HT_{1F} (Agosti, 2007) e o **lasmiditano**, um fármaco em investigação não triptano, que é um agonista seletivo para o receptor 5 H_{1F}, é altamente eficaz em abortar as crises de enxaqueca (Tfelt-Hansen, 2012). De modo interessante, esse subtipo de receptor é escasso na vasculatura, lançando dúvidas adicionais sobre o papel das alterações vasculares *per se* na dor sentida pelos pacientes. Isso é relevante, visto que a maior desvantagem da terapia com triptanos é a vasoconstrição em outros leitos vasculares periféricos, incluindo o coração. Seria esperado que o lasmiditano não tivesse tais efeitos adversos; no entanto, ele geralmente causa outros efeitos adversos (p. ex., tonturas e náuseas), que podem ser acentuados. Está postulado que a ação antienxaqueca dos triptanos se dê por meio da ativação de receptores pré-sinápticos 5-HT_1 que inibem a liberação de CGRP (e outros neuropeptídios) de neurônios do sistema trigeminovascular (Juhasz *et al*., 2015). Essa teoria é consistente com a eficácia relatada do telcagepant e outros anticorpos anti-CGRP referidos anteriormente.

SHNDROME CARCINOIDE

A síndrome carcinoide (Creutzfeld e Stockmann, 1987) é um distúrbio raro associado a tumores malignos de células enterocromafins, que geralmente surgem no intestino delgado e enviam metástase para o fígado. Esses tumores segregam uma série de mediadores químicos: a 5-HT é a mais importante, mas também são produzidos neuropeptídios, tais como a substância P (ver Capítulo 19) e outros agentes, como as prostaglandinas e a bradicinina (ver Capítulo 18). A liberação repentina dessas substâncias na corrente sanguínea (*crise carcinoide*) resulta em diversos sintomas desagradáveis, incluindo rubor, cãibras abdominais, diarreia, broncoconstrição e hipotensão, que podem causar tonturas ou desmaios. Mais insidiosamente, pode desenvolver-se comprometimento cognitivo e, algumas vezes, estenose fibrótica de válvulas cardíacas, levando à insuficiência cardíaca. Faz lembrar a fibrose retroperitoneal e mediastínica observada com a metisergida e alguns outros agentes serotoninérgicos, e parece estar relacionada com a produção exagerada de 5-HT atuando por meio dos receptores 5-HT_{2B} para impulsionar a proliferação de tecido conjuntivo (Mota *et al*., 2016).

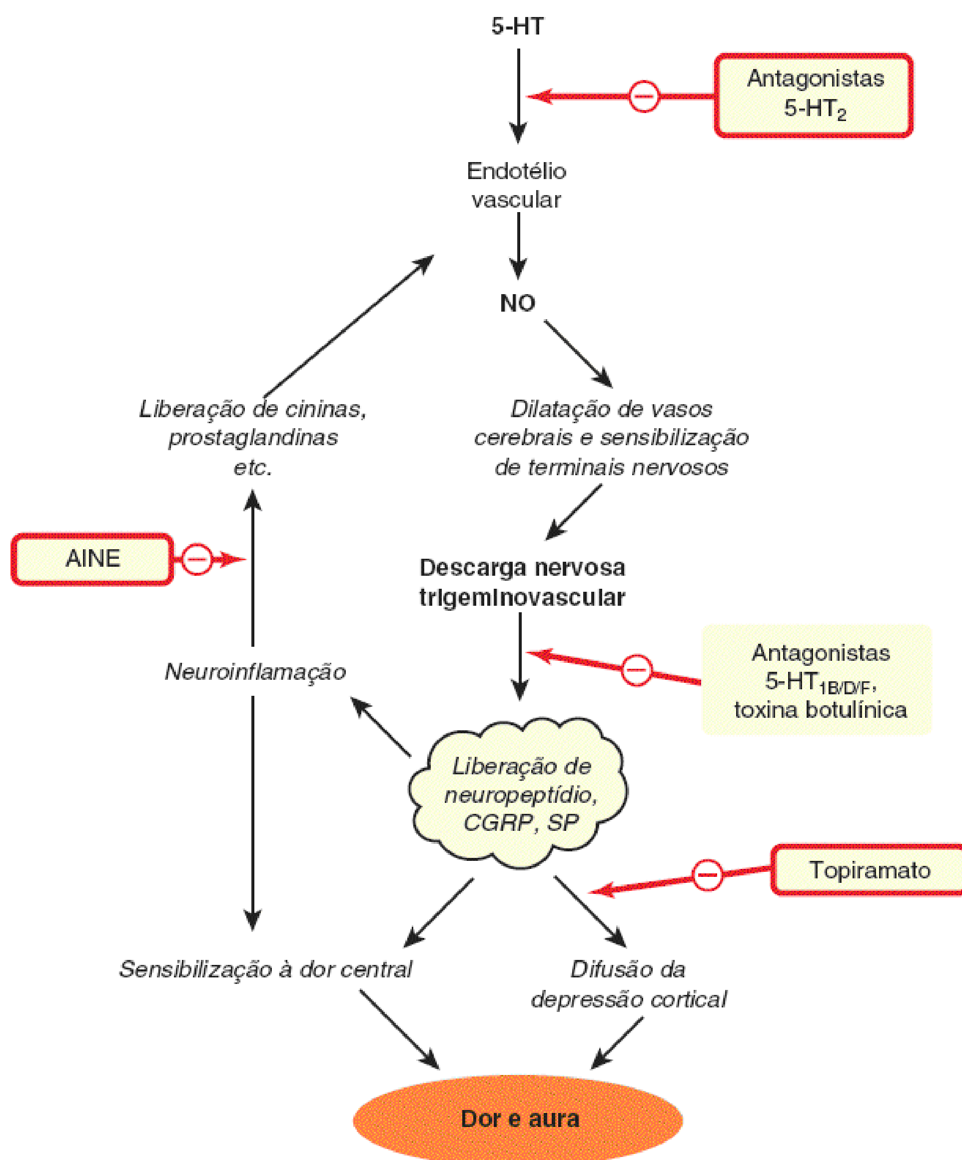


Figura 16.3 **Locais de ação definidos dos fármacos na dor por enxaqueca.** O evento inicial é incerto, mas pode ser uma descarga neuronal anormal ativada por distúrbios emocionais ou bioquímicos. A liberação de 5-HT, direta ou indiretamente, dilata os vasos cranianos e estimula os terminais nervosos trigeminovasculares nos vasos meníngeos. Isso desencadeia um ciclo de inflamação neurogênica, produzindo uma "difusão da depressão" cortical, um desacoplamento da perfusão neurovascular e sensibilização de vias centrais da dor. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *CGRP*, peptídio relacionado com o gene da calcitonina; *NO*, óxido nítrico; *AINE*, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; *SP*, substância P.

O diagnóstico clínico pode ser confirmado pela avaliação da excreção urinária do metabólito principal da 5-HT, o 5-HIAA. Este pode estar aumentado cerca de 20 vezes quando a doença está ativa e está elevado mesmo quando o tumor é assintomático. Os antagonistas 5-HT_2 e o antagonista misto 5-HT/histamina **cipro-heptadina** são efetivos no controle de alguns sintomas

da síndrome carcinoide, mas um fármaco mais útil é a **octreotida** (um agonista de longa ação nos receptores de somatostatina), que suprime a segregação de hormônios pelas células neuroendócrinas, incluindo as carcinoides (ver Capítulo 34).

HIPERTENSΓO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (ver também Capítulo 23) é uma doença extremamente grave caracterizada pela remodelação progressiva da árvore vascular pulmonar, levando a rigidez e estreitamento da árvore vascular. Isso conduz a um aumento inexorável da pressão arterial pulmonar, o qual, se não tratado (e o tratamento é difícil), causa, inevitavelmente, insuficiência cardíaca direita e morte. Há vários tipos de hipertensão pulmonar, e o papel da 5-HT foi sugerido pelo fato de pelo menos uma forma da condição ter sido precipitada por supressores do apetite (p. ex., **dexfenfluramina** e **fenfluramina**) que em uma dada época foram amplamente prescritos como auxiliares para "perda de peso" ou "emagrecimento". Esses fármacos aparentemente bloqueiam o SERT e, como a 5-HT promove o crescimento e a proliferação das células de músculo liso pulmonares arteriais e produz também um efeito vasoconstritor efetivo nesse leito vascular, a hipótese parece razoável. O uso de antidepressivos ISRS (ver Capítulo 48) na gravidez avançada pode levar à hipertensão pulmonar no recém-nascido (Grigoriadis *et al.*, 2014).

Alguns tipos de hipertensão pulmonar (idiopática e familiar) são mais prevalentes nas mulheres, pelo que os hormônios sexuais podem ter relevância na sua patogênese. O leitor interessado pode encontrar uma descrição acessível sobre as ideias atuais nesta área em MacLean e Dempsie (2010) e no Capítulo 23, em que esse tópico é também discutido.

Tabela 16.3 **Fármacos antimigranosos.**[a]

Uso	Fármaco(s)	Modo de ação	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Agudo	Sumatriptana	Agonista receptor 5-$HT_{1B/1D/1F}$ Contrai grandes artérias, inibe a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição coronária, arritmias	Má absorção oral, consequentemente, resposta atrasada Pode ser administrado por via subcutânea Não atravessa a barreira hematencefálica Meia-vida plasmática de 1,5 h	Efetiva em cerca de 70% das crises de enxaqueca A duração curta da ação é uma desvantagem Contraindicado na doença coronária
Agudo	Almotriptana Eletriptana Frovatriptana	Como acima; ações adicionais no SNC	Efeitos adversos menores do que com sumatriptana	Biodisponibilidade e duração de ação melhoradas	Similares à sumatriptana; mas farmacocinéticas melhoradas e

	Naratriptana Rizatriptana Zolmitriptana			Capazes de atravessar a barreira hematencefálica	efeitos adversos cardíacos reduzidos
Agudo	Ergotamina	Agonista parcial do receptor 5-HT_1; também afeta receptores α-adrenérgicos Vasoconstritor Bloqueia a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição periférica, incluindo de vasos coronários Náuseas e vômitos Contrai o útero e pode lesar o feto	Absorção pobre Pode ser dado por supositório, inalação etc. Duração de ação 12 a 24 h	Efetiva, mas de uso limitado pelos efeitos adversos
Profilaxia	Metisergida	Antagonista/agonista parcial do receptor 5-HT_2	Náuseas, vômitos, diarreia. Fibrose retroperitoneal ou mediastínica (rara, mas grave)	Utilizado oralmente	Efetiva, mas raramente usada devido aos efeitos adversos e toxicidade insidiosa
Profilaxia	Pizotifeno	Antagonista receptores 5-HT_2 e histamina	Aumento de peso e efeitos adversos antimuscarínicos	Utilizado oralmente	–
Profilaxia	Topiramato	Atua nos canais iônicos (p. ex., Na^{+}) e possivelmente no receptor $GABA_A$ (ver Capítulo 46)	Sedação, tonturas, perda de peso, náuseas, parestesias, diarreia	Utilizado oralmente	Usados para tratar a enxaqueca crônica
Profilaxia	Propranolol e fármacos similares	Antagonistas β-adrenérgicos Mecanismo do efeito antimigranoso pouco claro	Fadiga, broncoconstrição	Utilizado oralmente	Efetivo e amplamente utilizados para a enxaqueca Outros antiepilépticos também podem ter valor
Profilaxia	Toxina botulínica A	Atua provavelmente evitando a liberação neuronal de CGRP e outros neuropeptídios	Paralisia de músculos e outros distúrbios neuromusculares se utilizado incorretamente	Administrado via injeção SC, intramuscular ou intradérmica	Um único tratamento pode atuar até cerca de 1 ano

[a]Outros fármacos utilizados para o tratamento *agudo* da enxaqueca incluem os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou fármacos analgésicos opiáceos (ver Capítulos 27, 43 e 48). Outros fármacos utilizados para a *profilaxia* da enxaqueca incluem os bloqueadores de canais de cálcio (p. ex., nifedipino, ver Capítulo 23), antidepressivos (p. ex., amitriptilina, ver Capítulo 48) e os anti-hipertensivos clonidina e amilorida (ver Capítulo 15). Sua eficácia é limitada.

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *SNC*, sistema nervoso central; *CGRP*, peptídio associado ao gene da calcitonina.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

5-hidroxitriptamina

Agosti, R.M., 2007. $5HT_{1F}$- and $5HT_7$-receptor agonists for the treatment of migraines. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 6, 235–237. (*Descreve a investigação no campo da utilização no tratamento da enxaqueca de agonistas para os receptores clonados de 5-HT*)

Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38, 1083–1152. (*Revisão geral útil concentrando-se no SNC*)

Beattie, D.T., Smith, J.A., 2008. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 377, 181–203. (*Revisão muito abrangente que aborda um tópico complexo. De fácil leitura*)

Bonasera, S.J., Tecott, L.H., 2000. Mouse models of serotonin receptor function: towards a genetic dissection of serotonin systems. Pharmacol. Ther. 88, 133–142. (*Revisão de estudos sobre o camundongo transgênico com ausência de receptores* $5\text{-}HT_1$ *ou* $5\text{-}HT_2$*; mostra o quanto pode ser difícil interpretar tais experiências*)

Branchek, T.A., Blackburn, T.P., 2000. $5\text{-}HT_6$ receptors as emerging targets for drug discovery. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40, 319–334. (*Salienta potenciais oportunidades terapêuticas nesta área*)

Gershon, M.D., 2004. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. Aliment. Pharmacol. Ther. 20 (Suppl. 7), 3–14.

Spiller, R., 2008. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: what goes wrong? Curr. Opin. Pharmacol. 8, 709–714. (*Uma descrição muito interessante sobre o desenvolvimento e a degradação de antagonistas* $5\text{-}HT_{3/4}$ *na síndrome do cólon irritável e uma discussão sobre o papel de polimorfismos SERT na doença. Ilustra o tipo de problemas encontrados quando se tenta desenvolver fármacos úteis que atuam nos receptores 5-HT*)

Enxaqueca e outras patologias

Aurora, S.K., Brin, M.F., 2017. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. Headache 57, 109–125. (*Este artigo, juntamente com o seguinte, sumariza perspectivas recentes nas causas de enxaqueca e discute os mecanismos de ação de alguns fármacos. Ambos são de uma perspectiva bastante clínica, mas de fácil leitura*)

Buture, A., Gooriah, R., Nimeri, R., Ahmed, F., 2016. Current understanding on pain mechanism in migraine and cluster headache. Anesth. Pain. Med. 6, e35190. (*Excelente revisão concisa destas duas patologias, concentrando-se nas ideias mais recentes sobre os mecanismos da dor*)

Charles, A., 2013. The evolution of a migraine attack – a review of recent evidence. Headache 53, 413–419. (*Descrição excelente e de fácil leitura do pensamento moderno sobre as causas da enxaqueca*)

Creutzfeld, W., Stockmann, F., 1987. Carcinoids and carcinoid syndrome. Am. J. Med. 82 (Suppl. 58), 4–16.

Dahlof, C.G., Rapoport, A.M., Sheftell, F.D., Lines, C.R., 1999. Rizatriptan in the treatment of migraine. Clin. Ther. 21, 1823–1836.

Dodick, D.W., Goadsby, P.J., Spierings, E.L., Scherer, J.C., Sweeney, S.P., Grayzel, D.S., 2014. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 13, 885–892.

Eadie, M.J., 2005. The pathogenesis of migraine – 17th to early 20th century understandings. J. Clin. Neurosci. 12, 383–388. (*Descrição fascinante da história do desenvolvimento de teorias das causas da enxaqueca. Bom se estiver interessado na história da medicina!*)

Farinelli, I., Missori, S., Martelletti, P., 2008. Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. Expert Rev. Neurother. 8, 1347–1354.

Grigoriadis, S., Vonderporten, E.H., Mamisashvili, L., et al., 2014. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. BMJ 348, f6932.

Goadsby, P.J., 2005. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? Nat. Rev. Drug Discov. 4, 741–750. (*Revisão útil das causas e tratamentos da enxaqueca*)

Hershey, A.D., 2017. CGRP – the next frontier for migraine. N. Engl. J. Med. 377, 2190–2191.

Juhasz, G., Zsombok, T., Jakab, B., Nemeth, J., Szolcsanyi, J., Bagdy, G., 2005. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. Cephalalgia 25, 179–183.

Lauritzen, M., 1987. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. Acta Neurol. Scand. Suppl. 113, 1–40. (*Revisão de avaliações clínicas do fluxo sanguíneo cerebral na enxaqueca, que invalidaram hipóteses anteriores*)

Maclean, M.R., Dempsie, Y., 2010. The serotonin hypothesis of pulmonary hypertension revisited. Adv. Exp. Med. Biol. 661, 309–322. (*Uma descrição da evidência que suporta um papel da 5-HT na hipertensão pulmonar por um dos líderes neste campo*)

Mota, J.M., Sousa, L.G., Riechelmann, R.P., 2016. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. Ecancermedicalscience 10, 662. (*Boa descrição da síndrome carcinoide escrita de uma perspectiva clínica. De fácil leitura*)

Pellesi, L., Guerzoni, S., Pini, L.A., 2017. Spotlight on anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: the clinical evidence to date. Clin. Pharmacol. Drug Dev. 6, 534–547. (*Lista uma série de ensaios clínicos em curso de monoclonais anti-CGRP para o tratamento da enxaqueca*)

Tfelt-Hansen, P., 2012. Clinical pharmacology of current and future drugs for the acute treatment of migraine: a review and an update. Curr. Clin. Phar-macol. 7, 66–72. (*Uma boa descrição de fármacos antienxaqueca. Recomendado*)

Waeber, C., Moskowitz, M.A., 2005. Migraine as an inflammatory disorder. Neurology 64, S9–S15. (*Revisão útil da teoria da inflamação da enxaqueca*)

Livros

Sjoerdsma, A.G., 2008. Starting With Serotonin: How a High-Rolling Father of Drug Discovery Repeatedly Beat the Odds. Improbable Books, Silver Spring, MD. (*Biografia de um farmacologista impressionante, pela sua filha. Muito bem revisada*)

[1] Isso tornou-se conhecido na Idade Média como o *Fogo de Santo Antônio*, porque acreditava-se que ele poderia ser curado por uma visita ao Santuário de Santo Antônio (que convenientemente se situava em uma região de França sem *ergot*).

[2] Em inglês, *migraine*, é uma palavra aparentemente de origem francesa, sendo provavelmente uma derivação de *hemicrania*, o nome em latim da doença.

17 Purinas

CONSIDERA3XES GERAIS

Além do seu papel na economia energética da célula, os nucleosídios e nucleotídios de purinas funcionam como mediadores químicos extracelulares que desempenham uma ampla gama de funções. Neste capítulo, descrevem-se os mecanismos responsáveis por sua síntese e liberação, os fármacos que afetam a sinalização purinérgica e os receptores que transduzem esses efeitos.

INTRODU3ГO

Os nucleosídios (especialmente a adenosina) e os nucleotídios (especialmente ADP e ATP) já devem ser familiares devido ao seu papel crucial na síntese de DNA/RNA e metabolismo energético, mas pode ser surpreendente saber que eles também funcionam extracelularmente como moléculas de sinalização que produzem ampla gama de efeitos farmacológicos não relacionados.

A observação, em 1929, de que a adenosina injetada em animais anestesiados causava bradicardia, hipotensão, vasodilatação e inibição dos movimentos intestinais, despertou o interesse atual nas purinas. No entanto,

as verdadeiras origens do campo podem ser rastreadas às observações cruciais de Burnstock *et al*., em 1970, que forneceram forte evidência de que o ATP é um neurotransmissor (ver Capítulo 2). Após um período, durante o qual esta ideia radical foi tratada com ceticismo, tornou-se claro que o sistema de sinalização "purinérgico" não é apenas de origem evolutiva remota, mas também participa em diversos mecanismos fisiológicos de controle, incluindo a regulação do fluxo coronariano e da função miocárdica (ver Capítulos 22 e 23), agregação plaquetária e respostas imunológicas (ver Capítulos 18 e 25), assim como na neurotransmissão, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (ver Capítulos 13 e 40).

A total complexidade dos sistemas purinérgicos de controle, sua importância em diversos mecanismos fisiopatológicos e a relevância terapêutica dos diversos subtipos de receptores começam a se revelar agora. Consequentemente, existe um interesse crescente na farmacologia das purinas e na perspectiva do desenvolvimento de fármacos "purinérgicos" para tratamento da dor e de diversos distúrbios, particularmente os de origem trombótica e inflamatória. Apesar de não haver dúvida de que esses fármacos ganharão uma importância cada vez maior, pelo fato de o panorama geral ainda estar em desenvolvimento, nossa discussão terá como foco apenas algumas áreas proeminentes.

A Figura 17.1 resume os mecanismos pelos quais as purinas são armazenadas, liberadas e interconvertidas, e os principais tipos de receptores em que elas atuam.

RECEPTORES PURINÉRGICOS

As purinas exercem seus efeitos biológicos por meio de três famílias de receptores. A Tabela 17.1 (e o boxe pontos-chave na p. 229) lista os receptores e resume o que é conhecido atualmente a respeito de seus sistemas de sinalização, seus ligantes endógenos e antagonistas de interesse farmacológico. No entanto, deve ser notado que a ação de fármacos e ligantes nos receptores purinérgicos pode ser confusa. Tal fato ocorre, em parte, porque os nucleotídios são rapidamente degradados por ectoenzimas, mas também existe evidência de interconversão pela troca de fosfato. Assim, o ATP pode produzir efeitos em todas as três subclasses de receptores,

dependendo da extensão de sua conversão enzimática a ADP, AMP e adenosina.

As três principais famílias de receptores de purinas são:

- Receptores de adenosina (A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3), anteriormente conhecidos como receptores *P1*, antes de se descobrir que o agonista era a adenosina. Estes são receptores acoplados à proteína G que atuam por intermédio da adenilato ciclase/cAMP, ou por efeitos diretos nos canais de Ca^{2+} e K^+, como descrito no Capítulo 3
- Receptores metabotrópicos P2Y ($P2Y_{1\text{-}14}$), que são receptores acoplados à proteína G que utilizam ativação pela fosfolipase C ou por cAMP como seu sistema de sinalização (ver Capítulo 3); eles respondem a diversos nucleotídios de adenina, geralmente preferindo ATP ao ADP ou AMP. Alguns também reconhecem pirimidinas, como o UTP
- Receptores ionotrópicos P2X ($P2X_{1\text{-}7}$), que são canais catiônicos triméricos (em muitos casos heterotriméricos) controlados por ATP. Na presença de ATP, os canais tornam-se permeáveis aos íons Ca^{2+} e Na^+, ativando vias sensíveis ao Ca^{2+} e causando despolarização da membrana.

Os subtipos de cada família são distinguidos com base em sua estrutura molecular, assim como pela sua seletividade por agonistas e antagonistas. O grupo P2Y é particularmente problemático: diversos receptores foram clonados com base na homologia com outros membros da família, mas seus ligantes ainda não foram identificados (em outras palavras, são “receptores órfãos”). Adicionalmente, uma vez que alguns membros deste grupo também reconhecem pirimidinas, tais como UTP e UDP, assim como purinas, algumas vezes são classificados como pirimidinoceptores. No entanto, atualmente, pouco se conhece a respeito do papel das pirimidinas na sinalização celular.

Iremos agora discutir alguns aspectos proeminentes e interessantes da farmacologia purinérgica; a lista de leitura fornece mais informações.

ADENOSINA COMO MEDIADOR

A mais simples das purinas, a adenosina, é encontrada em líquidos biológicos por todo o organismo. Ela existe livre no citosol de todas as células e é transportada para dentro (transporte ativo contra o gradiente de concentração) e para fora principalmente por um transportador de membrana (do qual existem vários tipos). Pouco se sabe a respeito de como esse processo é controlado, mas as concentrações extracelulares são geralmente bastante baixas quando comparadas aos níveis intracelulares. A adenosina extracelular nos tecidos deriva em parte desta fonte intracelular e em parte da hidrólise do ATP ou ADP liberados por nucleotidases como CD39 e CD73 (ver Figura 17.1). Fármacos como a adenosina podem ser inativados pela *adenosina deaminase*, produzindo *inosina*, fornecendo outro nível de controle desta molécula biologicamente ativa, e outro potencial alvo farmacológico.

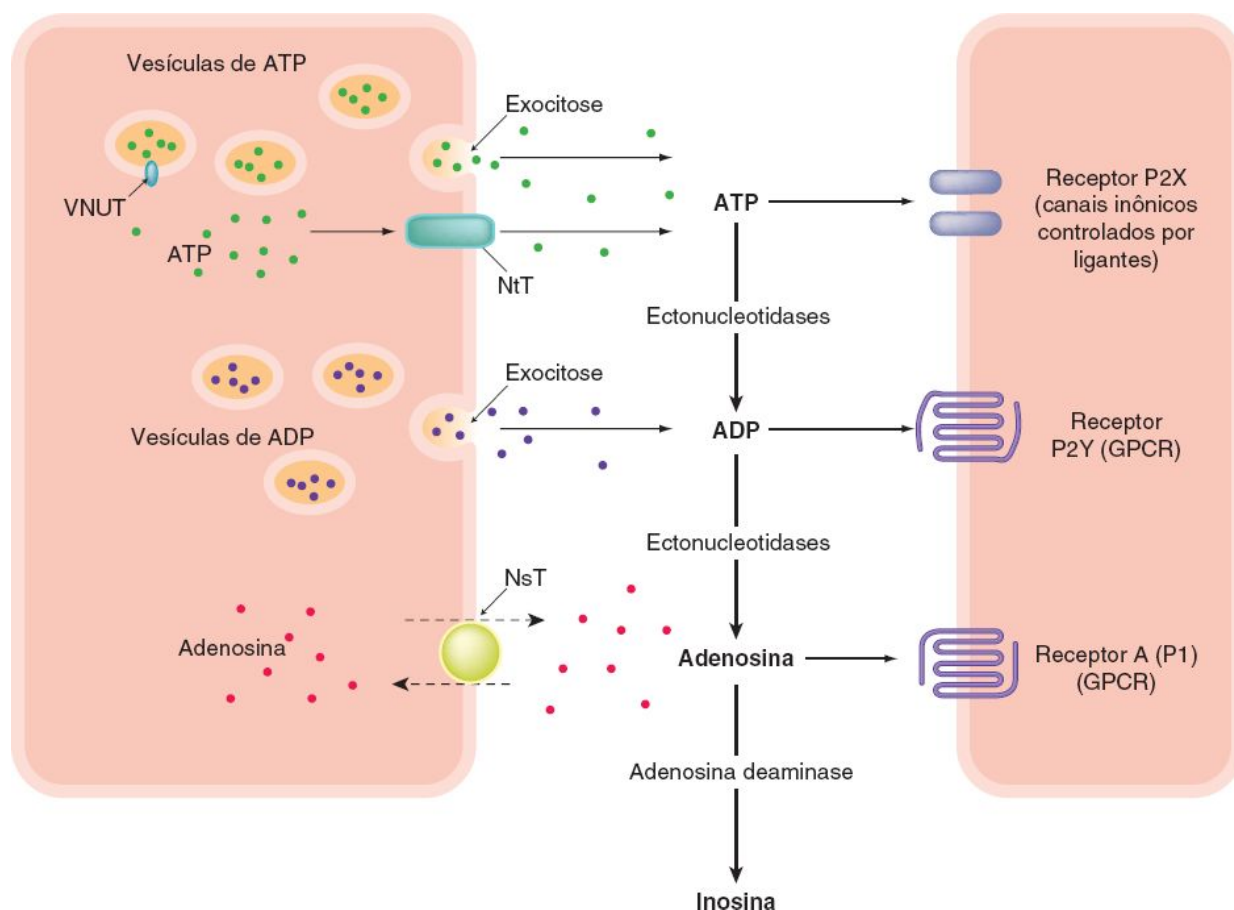


Figura 17.1 **Purinas como mediadores.** O ATP (e, nas plaquetas, o ADP) está presente no citosol das células (e liberado após lesão celular) ou concentrado em vesículas pelo transportador de nucleotídios vesiculares (VNUT). Os nucleotídios podem ser liberados por exocitose ou através de canais de membrana como uma panexina (Pnx) ou transportadores (NtT). Uma vez liberado, o ATP pode ser convertido em ADP e adenosina, por ação das ectonucleotidases. A adenosina está presente no citosol de todas as células, e é liberada e capturada por transportador(es) de membrana específico(s) (NsT), que é(são) bloqueado(s) pelo dipiridamol. A adenosina pode ser hidrolisada para inosina pela enzima adenosina deaminase. O ATP atua diretamente nos receptores P2X (canais iônicos controlados pelo ligante), mas também nos receptores P2Y (GPCR, receptores acoplados à proteína G), o principal alvo para o ADP. A adenosina atua nos receptores A (também denominados receptores P1), que também são GPCR. O Capítulo 4 contém mais detalhes sobre a exocitose e outros mecanismos secretores.

Purinas como mediadores 

- A *adenosina* atua por intermédio de receptores A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3 acoplados à proteína G, vinculados à inibição ou à estimulação da adenilato ciclase. Os receptores de adenosina são bloqueados por metilxantinas, tais como a **cafeína** e a **teofilina**. O **dipiridamol** bloqueia a captação de adenosina
  – A *adenosina* afeta muitas células e tecidos, incluindo o músculo liso e as células nervosas. Ela não é um transmissor convencional, mas pode ser importante como um hormônio local e "modulador homeostático"
  – Locais de ação importantes incluem o coração e os pulmões. A **adenosina** tem ação muito curta, sendo às vezes usada pelos seus efeitos antiarrítmicos
- O *ADP* atua por intermédio da família de receptores "metabotrópicos" acoplados à proteína G, $P2Y_{1\text{-}14}$. Esses receptores vinculam-se a cAMP ou PLCβ
  – Locais de ação importantes incluem as plaquetas, em que o ADP liberado dos grânulos promove sua agregação por atuar no receptor PY_{12}. Este efeito é antagonizado pelos fármacos **clopidogrel**, **prasugrel**, **ticagrelor** e **cangrelor**
- O *ATP* é armazenado em vesículas e liberado por exocitose ou através de canais membranares quando ocorre lesão celular. Ele também funciona como um mediador intracelular, inibindo a abertura de canais de potássio de membrana
  – O ATP atua nos receptores P2X; estes são canais iônicos controlados por ligantes. Ele também pode atuar nos receptores P2Y
  – A **suramina** bloqueia as ações do ATP na maioria dos receptores
  – Locais de ação importantes do ATP incluem o sistema nervoso central (SNC), vias periféricas e centrais e células inflamatórias
  – Quando liberado, o ATP é rapidamente convertido em ADP e adenosina, gerando produtos que podem atuar em outros receptores purinérgicos.

Tabela 17.1 Receptores purinérgicos.

Subtipo de receptor	Mecanismo	Principais ligantes endógenos	Observações
Adenosina (também denominada P_1)			
A_1	Acoplado à proteína G ($G_{i/0}$) Diminui cAMP	Adenosina (alta afinidade)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
A_{2A}	Acoplado à proteína G (G_s) Aumenta cAMP		
A_{2B}	Acoplado à proteína G (G_s) Aumenta cAMP	Adenosina (baixa afinidade)	
A_3	Acoplado à proteína G ($G_{i/0}$) Diminui cAMP		
P2Y "metabotrópico"[a]			
$P2Y_1$	Acoplados à proteína G (principalmente $G_{q/11}$). Ativam PLCβ, mobilizam Ca^{2+} Às vezes, alteram cAMP	ATP (antagonista ou agonista parcial) ADP (agonista)	Suramina (antagonista)
$P2Y_2$		UTP e ATP	Suramina (antagonista)
$P2Y_4$		ATP, GTP e UTP (agonistas parciais)	Pirimidinoceptor
$P2Y_6$		UDP	Pirimidinoceptor

$P2Y_{11}$		ATP > ADP	Suramina (antagonista)
$P2Y_{12}$	Acoplados à proteína G (principalmente $G_{i/o}$) Reduzem cAMP	ADP > ATP	Receptor de ADP em plaquetas. Clopidigrel, prasugrel, cangrelor e ticagrelor (antagonistas)
$P2Y_{13}$		ADP	Suramina
$P2Y_{14}$		UDP-glicose	UDP
P2X "ionotrópico"			
$P2X_1$ $P2X_2$ $P2X_3$ $P2X_4$ $P2X_5$ $P2X_6$ $P2X_7$	Canais iônicos controlados pelo receptor, seletivos para cátions	ATP	Suramina (antagonista; sobretudo não seletivo)

[a]Estão listados apenas receptores humanos funcionais. Os números ausentes nas sequências indicam que esses receptores foram clonados, mas seus ligantes ainda não foram identificados. Uma família de receptores relacionados que liga cAMP extracelular (CAR_{1-4}) foi omitida, visto que pouco se conhece a respeito de sua biologia.

Virtualmente, todas as células expressam um ou mais receptores de adenosina; assim, a adenosina produz muitos efeitos farmacológicos, tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto na periferia. Com base na sua capacidade de minimizar as necessidades metabólicas das células, uma de

suas funções pode ser a de um agente protetor “agudo”, que é liberado imediatamente quando a integridade do tecido é ameaçada (p. ex., por isquemia coronariana ou cerebral; ver Capítulos 22 e 41). Sob condições menos extremas, as variações na liberação de adenosina têm um papel no controle do fluxo sanguíneo e (por meio de efeitos nos corpos carotídeos) na respiração, ajustando-os às necessidades metabólicas dos tecidos.

ADENOSINA E O SISTEMA CARDIOVASCULAR

A adenosina inibe a atividade do marca-passo cardíaco e a condução no nó atrioventricular, sendo provável que todos os quatro receptores de adenosina estejam envolvidos nesses efeitos. Por causa disso, a adenosina pode ser aplicada terapeuticamente, sendo administrada na forma de injeção intravenosa em *bolus* para interromper a taquicardia supraventricular (ver Capítulo 22). Em virtude da curta duração da sua ação (ela é destruída ou capturada poucos segundos após administração intravenosa), é considerada mais segura que alternativas como os antagonistas β-adrenérgicos ou o **verapamil**. O **regadenoson,** um potente vasodilatador usado para testes diagnósticos da função cardíaca, é um agonista A_{2A} seletivo. O **dipiridamol** (fármaco vasodilatador e antiagregante plaquetário: ver Capítulo 25) bloqueia a captação de adenosina pelas células, aumentando efetivamente a sua concentração extracelular.

ADENOSINA NA ASMA

Os receptores de adenosina são encontrados em todos os tipos celulares envolvidos na asma (ver Capítulo 29), e sua farmacologia geral é complexa. Por exemplo, a ativação do subtipo A_{2A} exerce um papel amplamente protetor e anti-inflamatório; contudo, ao atuar por intermédio do receptor A_1, a adenosina promove a liberação de mediadores dos mastócitos e causa aumento da secreção de muco, broncoconstrição e ativação leucocitária. As metilxantinas, especialmente os análogos da **teofilina** (ver Capítulo 29), são antagonistas dos receptores da adenosina. A teofilina tem sido utilizada no tratamento da asma, e parte de sua atividade benéfica pode ser atribuída ao seu antagonismo do receptor A_1; no entanto, as metilxantinas também aumentam o cAMP mediante da inibição da fosfodiesterase, o que subscreve

algumas das suas ações farmacológicas independentemente do antagonismo do receptor de adenosina. Postula-se que determinados derivados de teofilina apresentem maior seletividade para os receptores de adenosina que para a fosfodiesterase.

A ativação do receptor A_{2B} também promove liberação de mediadores dos mastócitos, enquanto o papel do receptor A_3 ainda não foi completamente elucidado. Um antagonista do receptor A_1 e A_{2B} ou um agonista do receptor A_{2A} poderiam, portanto, representar um avanço significativo nessa área terapêutica (Brown *et al*., 2008; Burnstock *et al*., 2012).

ADENOSINA NA INFLAMAЗГO

A adenosina também regula a resposta inflamatória em outros locais, e os receptores A presentes em vários locais do olho (particularmente os receptores A_{2A}) foram identificados como alvos potenciais em doenças oculares (Guzman-Aranguez *et al*., 2014). Foi observado que os antagonistas experimentais de A_3 produzem um efeito benéfico em modelos experimentais de colite e podem ser úteis em outros distúrbios inflamatórios, incluindo artrite reumatoide, psoríase e síndrome do olho seco (Ochoa-Cortes *et al*., 2014). Curiosamente, a **sulfassalazina** e o **metotrexato**, que são usados para tratar doenças inflamatórias intestinais (ver Capítulo 31) e têm outras propriedades anti-inflamatórias, estimulam a hidrólise de ATP e AMP por ectonucleotidases para produzir adenosina, aumentando, assim, a sua concentração local efetiva.

ADENOSINA NO SNC

Atuando por intermédio de receptores A_1 e A_{2A}, a adenosina apresenta um efeito inibitório sobre muitos neurônios do SNC, e a estimulação experimentada após o consumo de metilxantinas como **cafeína** e teofilina. O antagonismo dos receptores de adenosina pelas metilxantinas (que compartilham a estrutura das purinas) explica parte dos seus efeitos estimulatórios (ver Capítulo 49).

ADP COMO MEDIADOR

O ADP é geralmente armazenado em vesículas nas células e liberado por exocitose (ver Capítulo 4). Ele exerce os seus efeitos biológicos diretos predominantemente por meio de receptores da família P2Y; no entanto, após a sua liberação, pode ser convertido em adenosina por ectonucleotidases.

ADP E PLAQUETAS

As vesículas secretórias das plaquetas sanguíneas armazenam tanto ATP quanto ADP em concentrações elevadas, e os liberam quando as plaquetas são ativadas (ver Capítulo 25). Um dos muitos efeitos do ADP é promover a agregação plaquetária; assim, esse sistema fornece um *feedback* positivo – um mecanismo importante para o controle desse processo. O receptor envolvido é o $P2Y_{12}$. A exploração deste achado forneceu os melhores exemplos até o momento do valor dos fármacos purinérgicos. A **ticlopidina** (não mais usada no Reino Unido), o **clopidogrel** e o **prasugrel** (profármacos), o **cangrelor** e o **ticagrelor** (antagonista alostérico), todos antagonizam os receptores $P2Y_{12}$ plaquetários, inibindo a resposta de agregação. São utilizados, muitas vezes ao lado do ácido acetilsalicílico, para prevenir distúrbios tromboembólicos arteriais (ver Capítulo 25). O receptor $P2Y_1$ também pode desempenhar um papel na regulação da reatividade plaquetária (Hechler e Gachet, 2015).

ATP COMO MEDIADOR

O ATP exerce sua ação principalmente por intermédio de receptores P2X. O domínio extracelular desses receptores triméricos pode ligar três moléculas de ATP. Quando ativado pela ligação de duas ou três moléculas de ATP, o receptor controla a abertura dos canais iônicos cátion-seletivos que promovem o avanço da sinalização intracelular. Algumas outras ações do ATP em mamíferos são mediadas pelos receptores P2Y. A **suramina** (um fármaco originalmente desenvolvido para tratar infecções por tripanossomas) antagoniza o ATP e tem atividade inibidora de amplo espectro nos receptores P2X e P2Y. Antagonistas mais seletivos do ATP estão em desenvolvimento.

O ATP está presente em todas as células em concentrações milimolares e é liberado se existir dano celular (p. ex., por isquemia). O mecanismo de liberação pode ser por meio de exocitose de vesículas contendo ATP, de transportadores ATP ou de canais de *panexina* e *conexina* na membrana celular. As células moribundas podem liberar ATP, que pode servir como um "sinal de perigo" que alerta as células imunes para uma potencial lesão dos tecidos locais (ver Capítulo 7).

O ATP liberado das células é rapidamente desfosforilado por nucleotidases tecido-específicas, produzindo ADP e adenosina (ver Figura 17.1), e ambos produzem efeitos mediados por receptores adicionais. O papel do ATP intracelular na regulação dos canais de potássio de membrana para controle do músculo liso vascular (ver Capítulo 23) e secreção de insulina (ver Capítulo 32) é bem distinto de sua função como transmissor.

ATP COMO NEUROTRANSMISSOR

A ideia de que um metabólito comum como o ATP pudesse ser um membro da elite dos neurotransmissores teve resistência durante muito tempo, mas atualmente está bem estabelecida. O ATP é um transmissor na periferia, tanto como mediador primário quanto como um cotransmissor nos terminais nervosos noradrenérgicos. Os subtipos de receptores predominantemente expressos em neurônios são o $P2X_2$, $P2X_4$ e $P2X_6$. O receptor $P2X_1$ predomina no músculo liso.

O ATP está contido em vesículas sinápticas tanto dos neurônios adrenérgicos quanto dos colinérgicos, e é responsável por muitos dos efeitos produzidos pela estimulação dos nervos autonômicos que não são causados pela acetilcolina ou pela norepinefrina (ver Capítulo 13). Esses efeitos incluem o relaxamento do músculo liso intestinal evocado pela estimulação simpática, e a contração da bexiga produzida pelos nervos parassimpáticos. Burnstock *et al*. demostraram que o ATP é liberado durante a estimulação do nervo de modo dependente de Ca^{2+}, e que o ATP exógeno geralmente mimetiza os efeitos da estimulação de diversas preparações. O ATP pode funcionar como um transmissor convencional "rápido" em gânglios autônomos e possivelmente no SNC, ou como um transmissor pré-sináptico inibitório.

A adenosina, produzida após hidrólise de ATP, exerce efeitos inibitórios pré-sinápticos na liberação de transmissores excitatórios no SNC e na periferia.

ATP NA NOCICEPЗГO

O ATP causa dor quanto injetado SC , por exemplo, em consequência da ativação dos receptores heteroméricos $P2X_2$ e/ou $P2X_3$ nos neurônios aferentes envolvidos na transdução da nocicepção (ver Capítulo 43). A dor pode ser bloqueada pelo ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 27), o que sugere o envolvimento de prostaglandinas. Existe um interesse considerável no potencial papel dos receptores purinérgicos (principalmente P2Y e P2X) em vários aspectos da transmissão da dor nociceptiva e, em particular, no desenvolvimento da dor neuropática, que é difícil de tratar (ver Capítulo 43). Curiosamente, os receptores purinérgicos são encontrados não apenas nos neurônios, mas também nas células da glia, sugerindo um papel para essas células de "suporte" na modulação da cadeia de transmissão nociceptiva. Foi sugerido que ambos os tipos de receptores poderão ser alvos úteis para fármacos analgésicos e contra a enxaqueca (Tsuda *et al*., 2012; Magni e Ceruti, 2013).

Curiosamente, talvez, os mesmos receptores parecem estar envolvidos na percepção do sabor pela língua.

ATP NA INFLAMAЗГO

O ATP é liberado de células estimuladas, lesionadas ou moribundas, e os receptores P2X estão amplamente distribuídos nas células do sistema imunológico; os receptores P2Y, nem tanto. Atuando por meio desses receptores, o ATP pode regular a quimiotaxia dos fagócitos e neutrófilos e provocar a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios a partir dos macrófagos e mastócitos (Hechler e Gachet, 2015). Camundongos com deleção do receptor $P2X_7$ apresentam capacidade reduzida de desenvolver inflamação crônica. A sinalização purinérgica também desempenha papel importante na sinalização das células T. Junger (2011) oferece boa avaliação do papel da sinalização autócrina no sistema imunológico.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A área da farmacologia purinérgica como um todo é uma promessa considerável para exploração terapêutica futura. Neste capítulo, não é possível fazer uma lista abrangente, mas alguns dos artigos citados a seguir permitirão que o leitor se atualize.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

(Advertência: a nomenclatura desses receptores foi alterada diversas vezes, o que pode dificultar a leitura de artigos mais antigos. Para a última versão da nomenclatura, bem como informações sobre ligantes etc., recorrer sempre a www.guidetopharmacology.org/).

Antonioli, L., Colucci, R., Pellegrini, C., et al., 2013. The role of purinergic pathways in the pathophysiology of gut diseases: pharmacological modulation and potential therapeutic applications. Pharmacol. Ther. 139, 157–188. (*Levantamento muito abrangente da distribuição e da função dos receptores purinérgicos no intestino e sua relevância para a função fisiológica normal e doença*)

Brown, R.A., Spina, D., Page, C.P., 2008. Adenosine receptors and asthma. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S446–S456. (*Excelente revisão da farmacologia da adenosina no pulmão. Muito acessível*)

Burnstock, G., 2006. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. Pharmacol. Ther. 110, 433–454. (*Este artigo e as revisões seguintes do mesmo autor abrangem vários aspectos da sinalização purinérgica e suas aplicações terapêuticas*)

Burnstock, G., 2008. Purinergic receptors as future targets for treatment of functional GI disorders. Gut 57, 1193–1194.

Burnstock, G., 2012. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. Bioessays 34, 218–225. (*Interessante avaliação de todo o campo da sinalização purinérgica, escrita pelo cientista verdadeiramente pioneiro no campo. Fácil de ler e informativa*)

Burnstock, G., Brouns, I., Adriaensen, D., Timmermans, J.P., 2012. Purinergic signalling in the airways. Pharmacol. Rev. 64, 834–868. (*Revisão substancial e confiável para aqueles que querem se aprofundar nesta área de farmacologia purinérgica*)

Burnstock, G., 2017. Purinergic signalling: therapeutic developments. Front. Pharmacol. 8, 1–55. (*Revisão muito abrangente desta área, destacando as potenciais oportunidades terapêuticas para agentes purinérgicos em muitas áreas terapêuticas*)

Chen, J.F., Eltzschig, H.K., Fredholm, B.B., 2013. Adenosine receptors as drug targets–what are the challenges? Nat. Rev. Drug Discov. 12, 265–286. (*Cobertura excelente e abrangente dos receptores de adenosina*)

Cunha, R.A., 2001. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochem. Int. 38, 107–125. (*Revisão especulativa sobre as funções da adenosina no sistema nervoso*)

Guzman-Aranguez, A., Gasull, X., Diebold, Y., Pintor, J., 2014. Purinergic receptors in ocular inflammation. Mediators Inflamm. 2014, 320906. (*Esta é uma área relativamente nova, e este artigo detalha a distribuição do receptor no olho e discute os potenciais usos terapêuticos dos agentes purinérgicos nos distúrbios oculares. Alguns diagramas disponíveis. Um pouco especializado, mas interessante*)

Hechler, B., Gachet, C., 2015. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 35, 2307–2315. (*Excelente revisão do papel dos receptores purinérgicos nessas indicações específicas e perspectivas para terapia medicamentosa futura. Concentra-se principalmente nos receptores P2X. Diagramas bem escritos e úteis. Recomendada*)

Junger, W.G., 2011. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. Nat. Rev. Immunol. 11, 201–212. (*Revisão global excelente e bem ilustrada do papel do sistema purinérgico nas células imunes. Foca-se nas células T e na sinalização autócrina dos neutrófilos. Leitura recomendada*)

Khakh, B.S., North, R.A., 2006. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. Nature 442, 527–532. (*Revisão excelente e de fácil leitura sobre os receptores P2X. Recomendada*)

Magni, G., Ceruti, S., 2013. P2Y purinergic receptors: new targets for analgesic and antimigraine drugs. Biochem. Pharmacol. 85, 466–477. (*Revisão muito completa do potencial para novos analgésicos que atuam nesses receptores. Diagramas úteis e informação estrutural sobre agonistas do receptor P2Y*)

Ochoa-Cortes, F., Linan-Rico, A., Jacobson, K.A., Christofi, F.L., 2014. Potential for developing purinergic drugs for gastrointestinal diseases. Inflamm. Bowel Dis. 20, 1259–1287. (*Revisão de tópico abrangente e de fácil leitura. Inclui dados sobre produtos fitoterápicos contendo fármacos purinérgicos também. Recomendada*)

Tsuda, M., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K., 2012. Purinergic system, microglia and neuropathic pain. Curr. Opin. Pharmacol. 12, 74–79. (*Breve revisão do papel do sistema purinérgico na micróglia e suas implicações para a patogênese e o tratamento da dor neuropática*)

Hormônios Locais 1 | Histaminas e Lipídios Biologicamente Ativos

18

CONSIDERA3XES GERAIS

No Capítulo 7, discutimos os mediadores celulares do hospedeiro, bem como o papel crucial desempenhado por reguladores químicos solúveis na inflamação. Neste capítulo e no próximo, essas substâncias serão abordadas com mais detalhes. Começamos com alguns pequenos mediadores moleculares que, além de desempenharem um importante papel fisiológico, são também requisitados pelos mecanismos de defesa do hospedeiro quando necessário e, por isso, se tornam importantes para os fármacos com ação anti-inflamatória.

INTRODU3ГO

O desenvolvimento da farmacologia como uma disciplina foi apoiado pela descoberta de muitas substâncias biologicamente ativas. Inicialmente, muitos foram descritos como "fatores" que induziam a contração (ou relaxamento) atípica do músculo liso, que surgiam no sangue ou em tecidos durante determinados eventos fisiológicos ou patológicos. Por vezes, esses fatores eram identificados relativamente depressa, mas outros demoraram anos e, assim, o desenvolvimento de determinada área farmacológica estava frequentemente vinculado ao desenvolvimento da metodologia analítica utilizada em cada caso. Por exemplo, a 5-hidroxitriptamina (5-HT; ver Capítulo 16) e a histamina, que são compostos bastante simples, foram identificadas pouco tempo depois de suas propriedades biológicas terem sido

apresentadas. No entanto, a explicação estrutural das protaglandinas, um pouco mais complexas, inicialmente descobertas nos anos 1930, teve que esperar cerca de 30 anos pelo desenvolvimento do espectrômetro de massa antes que o campo pudesse realmente progredir. Os peptídios e as proteínas levaram ainda mais tempo para serem explicados. A substância P (11 aminoácidos) também foi descoberta nos anos 1930, mas não foi classificada até 1970, quando foram desenvolvidas as técnicas de sequenciamento de peptídios. Nos anos 1980, entretanto, a biologia molecular melhorou muito o nosso conhecimento analítico; por exemplo, o peptídio de 21 aminoácidos, endotelina, foi descoberto e totalmente caracterizado, com as sequências do gene e peptídio publicados em cerca de 1 ano e a informação completa publicada em um único artigo (Yanagisawa *et al*., 1988).

O QUE Й UM MEDIADOR?

Tal como os hormônios comuns, como a tiroxina (ver Capítulo 35) ou a insulina (ver Capítulo 32), o *hormônio local* é simplesmente um mensageiro químico que transporta informação de uma célula para a outra.[1] Hormônios como a tiroxina e a insulina são produzidos por uma única glândula endócrina, circulam por meio do sangue e produzem a sua ação em outros tecidos-"alvo". Em contraste, os hormônios locais geralmente são produzidos pelas células para atuar dentro do seu microambiente imediato. Contudo, a distinção não é totalmente clara. Por exemplo, um dos hormônios "clássicos", a hidrocortisona, é normalmente liberado pela glândula adrenal, mas, surpreendentemente, também pode ser produzido e agir localmente sobre outros tecidos, como a pele. Por outro lado, algumas citocinas (ver Capítulo 19), que em geral são consideradas como hormônios locais, podem também atingir a circulação sanguínea e produzir ações sistêmicas.

Quando, em resposta a um estímulo de qualquer espécie, um hormônio local é liberado e produz um determinado efeito biológico (tal como a contração do músculo involuntário em resposta a um processo alergênico), ele é caracterizado como um *mediador* dessa resposta. Tradicionalmente, um mediador putativo[2] teria de preencher certos critérios antes de receber certificação oficial. Nos anos 1930, Sir Henry Dale propôs um conjunto de cinco regras para validar as características dos mediadores, que têm sido seguidas desde então. Originalmente criados como um teste para potenciais

neurotransmissores, contudo, esses critérios não podem ser facilmente aplicados a mediadores de outras respostas, e foram modificados em várias ocasiões.

Atualmente, os critérios de classificação que definem uma substância como mediador são:

- Que seja liberada de células locais em quantidade suficiente para produzir uma ação biológica nas células-alvo em um período apropriado
- Que a aplicação de uma amostra autêntica do mediador reproduza o efeito biológico original
- Que a interferência em síntese, liberação ou ação (p. ex., utilizando antagonistas dos receptores, inibidores de enzimas, técnicas "*knock-down*" e "*knock-out*") neutralize ou module a resposta biológica original.

HISTAMINA

Em um estudo clássico, Dale *et al*. demonstraram que uma reação anafilática local (tipo I ou "reação de hipersensibilidade imediata", tal como a resposta à albumina do ovo em um animal já com hipersensibilidade à substância; ver Capítulo 7) era causada por reações antígeno-anticorpo em tecidos hipersensíveis e descobriram que a histamina mimetizava esse efeito seja *in vitro* ou *in vivo.* Estudos posteriores confirmaram que a histamina está presente em tecidos e é liberada (em conjunto com outros mediadores) durante a anafilaxia.

SHNTESE E ARMAZENAMENTO DA HISTAMINA

A histamina é uma amina básica formada a partir da histidina pela ação da histidina-descarboxilase (Figura 18.1). Encontra-se na maioria dos tecidos, mas está presente em grandes concentrações em tecidos em contato com o mundo exterior (pulmões, pele e trato gastrintestinal). Em nível celular, é encontrada principalmente nos mastócitos (aproximadamente 0,1 a 0,2 pmol/célula) e nos basófilos (0,01 pmol/célula), mas a histamina também é

encontrada em células não mastocitárias, como os histaminócitos no estômago e os neurônios histaminérgicos no cérebro (ver Capítulo 40). Nos mastócitos e basófilos, a histamina encontra-se armazenada nos grânulos intracelulares formando um complexo com uma proteína ácida e uma heparina de alto peso molecular denominada *macro-heparina*.

LIBERAЗГO DA HISTAMINA

A histamina é liberada pelos mastócitos por meio da exocitose durante reações alérgicas ou inflamatórias. Os estímulos incluem a interação dos componentes do complemento C3a e C5a (ver Capítulo 7) com receptores específicos da superfície celular, e a combinação de antígeno com os anticorpos da imunoglobina IgE. Tal como em muitos processos secretores (ver Capítulo 4), a liberação de histamina é iniciada por um aumento da concentração de cálcio citosólico [Ca^{2+}]. Vários fármacos elementares, como a **morfina** e a **tubocurarina**, liberam histamina tal como o **composto 48/80**, uma ferramenta experimental frequentemente utilizada na biologia dos mastócitos. Os agentes que aumentam a formação de cAMP (p. ex., agonistas β-adrenérgicos; ver Capítulo 15) inibem a secreção de histamina. A reposição da histamina secretada pelos mastócitos e basófilos é um processo lento que pode demorar dias ou semanas, enquanto a renovação da histamina nos histaminócitos gástricos é muito rápida. A histamina é metabolizada pela histaminase e/ou pela enzima de metilação, imidazol *N*-metiltransferase.

RECEPTORES DA HISTAMINA

Foram identificados quatro tipos de receptores de histamina, $H_{1\text{-}4}$. Todos são receptores acoplados à proteína G, mas os seus sistemas de sinalização a jusante diferem. Os receptores H_1 e H_3, por exemplo, elevam o cAMP, enquanto os receptores H_2 e H_4 estimulam a PLC. Foram detectadas variantes dos receptores H_3 e H_4. Todos os quatro estão relacionados com a resposta inflamatória em determinada medida. Jutel *et al.* (2009) apresentaram dados sobre o papel da histamina na inflamação.

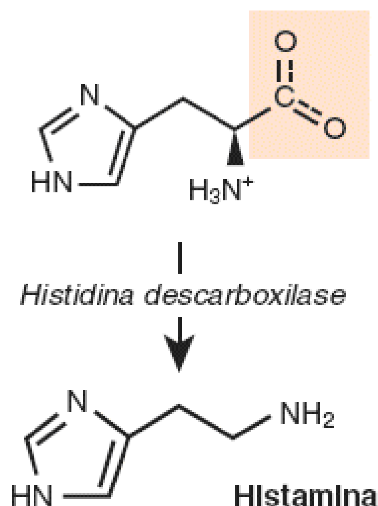


Figura 18.1 Síntese da histamina. A histamina é sintetizada pela histidina descarboxilase, que remove o grupo carboxila (*no quadro sombreado*) da histidina. A histamina pode ser metabolizada em produtos inativos por várias enzimas, incluindo a histaminase (diamina oxidase) e/ou pela enzima metilante imidazol *N*-metiltransferase.

Os antagonistas dos receptores H_1, H_2 e H_3 incluem mepiramina, cimetidina e tioperamida, respectivamente. Os agonistas de receptores histamínicos H_2 e H_3 são, respectivamente, a dimaprita e a metil-histamina. Os antagonistas de receptores H_1 são os anti-histamínicos principais utilizados no tratamento ou prevenção da inflamação (principalmente na inflamação alérgica como a febre do feno). Outros usos clínicos de subtipos de antagonistas podem ser encontrados nos Capítulos 27, e 28. A farmacologia dos receptores H_4 é menos desenvolvida, mas sugere fortemente que o receptor tenha papel significativo na resposta inflamatória. Os eosinófilos parecem ser um alvo proeminente. Panula *et al*. (2015) elaboraram uma revisão abrangente dos receptores de histamina e da sua farmacologia.

A3XES

Efeitos no músculo liso. A ação da histamina nos receptores H_1 contrai o músculo liso do íleo, dos brônquios, dos bronquíolos e do útero. O efeito no

íleo dos humanos é menos acentuado do que nos porquinhos-da-índia (esse tecido é *de fato* usado como a preparação padrão nos bioensaios da histamina). A histamina reduz a falta de ar em uma primeira fase da bronquite asmática (ver Capítulo 29), mas os antagonistas H_1 não são muito benéficos na doença humana. É possível que os receptores H_4 sejam mais importantes (Thurmond, 2015) na mediação desses efeitos resistentes à histamina.

Efeitos cardiovasculares. A histamina exerce um efeito vasodilatador e aumenta a permeabilidade das vênulas pós-capilares, por intermédio da ação nos receptores H_1, sendo o efeito parcialmente dependente do endotélio em alguns leitos vasculares. Parece que esse mediador está envolvido principalmente na regulação do sistema cardiovascular em estados patológicos, e não fisiológicos. Hattori *et al*. (2017) revisaram a área em detalhe.

Secreção gástrica. A histamina estimula a secreção do ácido gástrico pela ação nos receptores H_2. Em termos clínicos, esta é a ação mais importante da histamina, pois está relacionada com a patogenia da doença ulcerosa péptica. Esse assunto é abordado com detalhes no Capítulo 31.

Efeitos na pele. Quando aplicada intradermicamente, a histamina provoca vermelhidão da pele acompanhada por um edema com um halo vermelho vivo. Isso replica a *resposta tripla* de Sir Thomas Lewis há mais de 80 anos. Vermelhidão/rubor reflete a vasodilatação das arteríolas e esfíncteres pré-capilares, e o edema reflete o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. Esses efeitos são majoritariamente mediados pela ativação dos receptores H_1. O halo é um reflexo axonal: a estimulação das terminações nervosas sensitivas causa impulsos nervosos através dos ramos comunicantes do mesmo nervo, liberando vasodilatadores como o peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP; ver Capítulos 19 e 27). A histamina causa um prurido intenso se for injetada na pele ou aplicada topicamente, uma vez que estimula as terminações nervosas sensitivas por um mecanismo dependente do receptor H_1. Os antagonistas aplicados topicamente, uma vez que estimulam as terminações nervosas sensitivas por um mecanismo dependente do receptor H_1, são usados para controlar o prurido causado por reações alérgicas, picadas de insetos etc.

Embora a liberação de histamina seja manifestamente capaz de reproduzir muitos dos sinais e sintomas inflamatórios, os antagonistas H_1 não têm muita utilidade clínica na resposta *per se* à inflamação aguda, porque outros mediadores são mais importantes. A histamina é, no entanto, importante nas reações de hipersensibilidade tipo I, como a rinite alérgica e a urticária. Outras ações significativas da histamina na inflamação incluem efeitos nas células B e T, que modulam a resposta imunológica adquirida (Jutel *et al*., 2009). O uso de antagonistas H_1 nessas condições é discutido no Capítulo 27. É possível que o campo em desenvolvimento da farmacologia do receptor H_4 preencha algumas lacunas significativas na nossa compreensão do papel da histamina na inflamação em um futuro próximo (Thurmond, 2015).

Histamina 

- A histamina é uma amina básica armazenada nos grânulos dos mastócitos e dos basófilos e segregada quando o C3a e o C5a interagem com receptores de superfície específicos ou quando antígenos interagem com anticorpos IgE, desencadeando o receptor de alta afinidade de IgE
- A histamina produz efeitos ao atuar nos receptores H_1, H_2, H_3 e H_4 das células-alvo
- Os efeitos principais nos humanos são:
  – Estimulação da secreção gástrica (H_2)
  – Contração da maioria do músculo liso, exceto do sistema vascular (H_1)
  – Estimulação cardíaca (H_2)
  – Vasodilatação (H_1)
  – Aumento da permeabilidade vascular (H_1)
- Ao ser injetada intradermicamente, a histamina causa a "resposta tripla": *rubor/vermelhidão* (vasodilatação local), *edema* (aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares) e *halo* (a partir de um reflexo axonal nas terminações nervosas sensitivas que liberam um mediador peptídico)
- As principais funções fisiopatológicas da histamina são:
  – Como estimulante da secreção ácida gástrica (tratada com antagonistas dos receptores H_2)
  – Como mediador das reações de hipersensibilidade tipo I como a urticária e a febre do feno (tratadas com antagonistas dos receptores H_1)
  – No SNC (ver Capítulo 40).

EICOSANOIDES

CONSIDERA3XES GERAIS

O termo *eicosanoide* refere-se a um grupo de mediadores produzidos a partir de precursores de ácidos graxos específicos. Esses mediadores desempenham um papel no controle de muitos processos fisiológicos, estão entre os mediadores e moduladores mais importantes na reação inflamatória (Figuras 18.2 e 18.3) e são um alvo significativo para a ação farmacológica.

Os primeiros sinais de interesse pelos eicosanoides surgiram nos anos 1930, depois de detectarem que o sêmen continha uma substância lipídica, aparentemente gerada pela próstata, e que contraía o músculo liso uterino. Posteriormente, tornou-se claro que a *prostaglandina* (como veio a ser chamada)[3] não era uma substância única, mas todo um conjunto de compostos gerados virtualmente por todas as células de precursores de ácidos graxos insaturados com 20 átomos de carbono.

ESTRUTURA E BIOSSHNTESE

Nos mamíferos terrestres, o principal precursor dos eicosanoides é o ácido araquidônico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), um ácido graxo insaturado com 20 átomos de carbono e quatro ligações duplas (daí o prefixo *eicosa*-, que se refere aos 20 átomos de carbono, e o prefixo *tetra*, que se refere às quatro ligações duplas; ver Figura 18.2). Os principais grupos de eicosanoides são prostaglandinas, *tromboxanos*, *leucotrienos*, *lipoxinas* e *resolvinas*. O termo comum *prostanoides* refere-se apenas a prostaglandinas e tromboxanos.

Na maioria dos tipos celulares, o ácido araquidônico é um componente dos fosfolipídios e a concentração intracelular do ácido livre é baixa. Os eicosanoides não são armazenados nas células (como a histamina, p. ex.), mas são sintetizados e liberados de imediato. A biossíntese dos eicosanoides é limitada pela liberação do ácido araquidônico intracelular. Normalmente, esse é um processo único catalisado pela enzima *fosfolipase* A_2 (PLA_2; ver Figura 18.3), mas, por vezes, é utilizado outro processo múltiplo que envolve as fosfolipases C ou D em conjunto com o diacilglicerol-fosfato. Existem outros tipos de PLA_2; porém, o mais importante é provavelmente a PLA_2 *citosólica* finamente regulada ($cPLA_2$). Essa enzima gera o ácido araquidônico e também a liso-glicerila-fosforilcolina (liso-PAF), precursora

do *fator ativador de plaquetas* (PAF; do inglês, *platelet activating factor*), outro mediador inflamatório (ver Figuras 18.2 e 18.3).

A PLA_2 citosólica é ativada pela fosforilação, que pode ser desencadeada por sistemas de transdução de sinal ativados por muitos estímulos, tais como a ação da trombina nas plaquetas, do C5a nos neutrófilos, da bradicinina nos fibroblastos e nas reações antígeno-antircorpos nos mastócitos. Danos gerais nas células também acionam a ativação da $cPLA_2$. O ácido araquidônico livre (que normalmente existe como *araquidonato* em solução) é metabolizado separadamente (ou conjuntamente, por vezes) por vários sistemas, incluindo os seguintes:

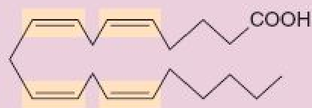
- *Ciclo-oxigenases* (COX). Existem duas isoformas principais: COX-1 e COX-2. São enzimas significativamente homólogas, mas reguladas de forma diferente nas células. Combinam enzimaticamente substratos araquidônicos (e outros ácidos graxos insaturados) com oxigênio molecular para formar intermediários instáveis, *endoperóxidos cíclicos,* que podem, subsequentemente, ser transformados por outras enzimas em *prostanoides* diferentes
- *Lipo-oxigenases*. Existem vários subtipos, que trabalham frequentemente de forma sequencial para sintetizar leucotrienos, lipoxinas e outros compostos (Figuras 18.2 a 18.4).

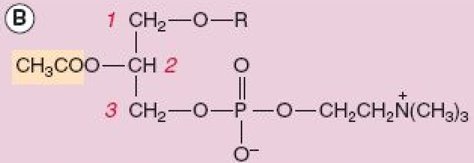
No Capítulo 27 é abordada mais detalhadamente a forma como os inibidores desses sistemas (incluindo os anti-inflamatórios não esteroides [AINE] e glicocorticoides) têm efeitos anti-inflamatórios.

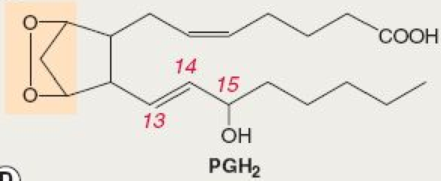
PROSTANOIDES

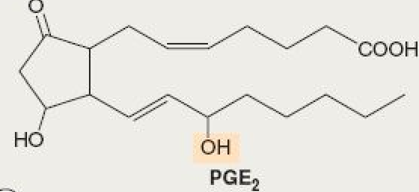
A COX-1 está presente na maioria das células como uma enzima constitutiva. Produz prostanoides que atuam principalmente como reguladores homeostáticos (p. ex., modulação das respostas vasculares, regulação da secreção ácida gástrica). A COX-2 não está normalmente presente (pelo menos na maioria dos tecidos, sendo o SNC e o tecido renal exceções importantes), mas é altamente regulada pelos estímulos

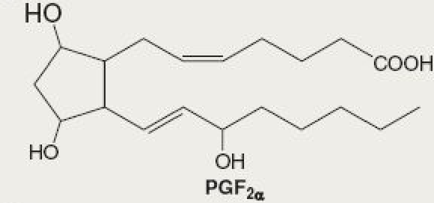
inflamatórios e, por isso, tida como mais relevante para os fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 27). Ambas as enzimas catalisam a incorporação de duas moléculas de oxigênio em duas das ligações duplas em cada molécula de araquidonato, formando endoperóxidos instáveis, as prostaglandinas (PG)G_2 e PGH_2 (ver Figura 18.2). O sufixo "2" indica que existem apenas duas ligações duplas. As PGG_2 e PGH_2 são rapidamente transformadas enzimaticamente por meio de ações específicas nos tecidos, pelas *isomerases* ou *sintetases*, em PGE_2, PGI_2 (prostaciclina), PGD_2, $PGF_2\alpha$ e tromboxano (TX)A_2, que são os principais produtos bioativos finais dessa reação. As diferenças dos eicosanoides produzidos dessa maneira dependem da presença de isomerases e sintetases específicas nos diferentes tipos celulares. Nas plaquetas, por exemplo, predomina a TXA_2, enquanto no endotélio vascular predomina a PGI_2. Os macrófagos, neutrófilos e mastócitos sintetizam vários produtos; se o substrato para essas enzimas for o *ácido eicosatrienoico* (três ligações duplas) em vez do ácido araquidônico, os prostanoides resultantes terão apenas uma dupla ligação, por exemplo, a PGE_1, enquanto o *ácido eicosapentaenoico*, que possui cinco ligações duplas, resultará na PGE_3. O ácido eicosapentaenoico é abundante em dietas ricas em peixes gordurosos e pode, se presente em quantidades suficientes, representar uma fração significativa de ácidos graxos celulares e, assim, constituir a principal fonte de precursores para a enzima COX. Quando isso ocorre, a produção da PGE_2 pró-inflamatória diminui e, o que é mais importante, também a produção de TXA_2. Isso poderá, em parte, apoiar os benefícios anti-inflamatórios e cardiovasculares atribuídos às dietas que incluem este tipo de produto marinho (ver também Resolvinas, adiante).

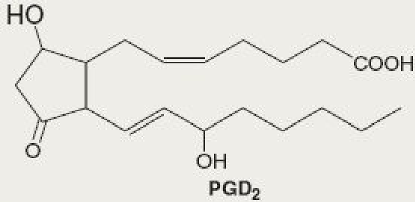

Ⓐ
COOH
Ácido araquidónico

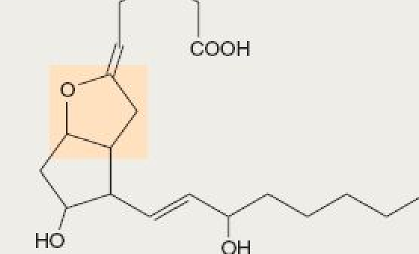

Ⓑ
1 CH2—O—R
CH3COO—CH 2
O
3 CH2—O—P—O—CH2CH2N(CH3)3
O⁻
Fator ativador de plaquetas (PAF)

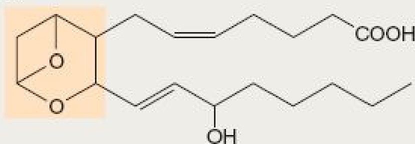

Ⓒ
O
O
COOH
14
15
13
OH
PGH2

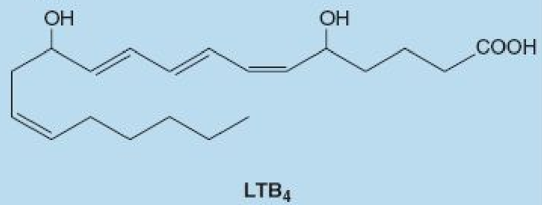

Ⓓ
O
COOH
HO
OH
PGE2

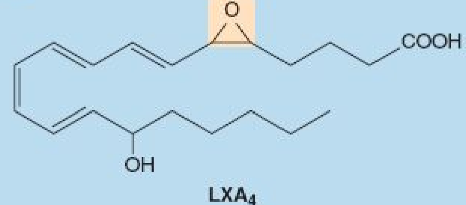

Ⓔ
HO
COOH
HO
OH
PGF2α

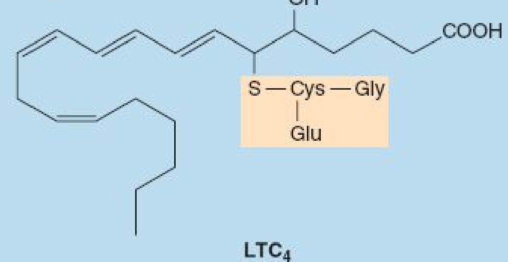

Ⓕ
HO
COOH
O
OH
PGD2


Ⓖ
COOH
O
HO
OH
Prostaciclina (PGI2)


Ⓗ
COOH
O
O
OH
Tromboxano (TX)A2


Ⓘ
OH
OH
COOH
LTB4


Ⓙ
O
COOH
OH
LXA4


Ⓚ
OH
COOH
S—Cys—Gly
Glu
LTC4

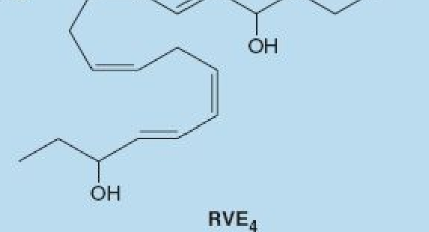

Ⓛ
COOH
OH
OH
RVE4

Figura 18.2 Alguns dos mediadores lipídicos-chave envolvidos na resposta da defesa do hospedeiro. A. Ácido araquidônico, um importante precursor dos prostanoides, leucotrienos e (algumas) lipoxinas e resolvinas. Destaque para as ligações duplas conjugadas (*boxe sombreado*). **B.** Fator ativador de plaquetas (PAF): a localização do grupo acetil no C2 está apresentada no *boxe sombreado*. R é um ácido graxo saturado com 6 ou 8 carbonos anexado por uma ligação éter à estrutura de carbono. **C.** Prostaglandina $(PG)H_2$, um dos intermediários instáveis na síntese das prostaglandinas; destaque para a estrutura instável em anel (*boxe sombreado*), que pode hidrolisar espontaneamente em líquidos biológicos se não for alterada enzimaticamente. **D.** PGE_2, o grupo 15-hidroxil (*boxe sombreado*) é crucial para as atividades biológicas das prostaglandinas e a sua remoção é o primeiro passo na sua inativação. **E** e **F.** $PGF_2\alpha$ e PGD_2. **G.** Prostaciclina (PGI_2); observe a estrutura instável em anel (*boxe sombreado*). **H.** Tromboxano $(TX)A_2$; observe a estrutura instável de oxanos (*boxe sombreado*). **I.** Leucotrieno LTB_4. **J.** Lipoxina LXA_4; destaque para a estrutura instável e altamente reativa da estrutura em ponte do oxigênio (*boxe sombreado*). **K.** Leucotrieno LTC_4; destaque para a parte do conjugado de gluatationa (*boxe sombreado*). **L.** Resolvina $(Rv)E_4$.

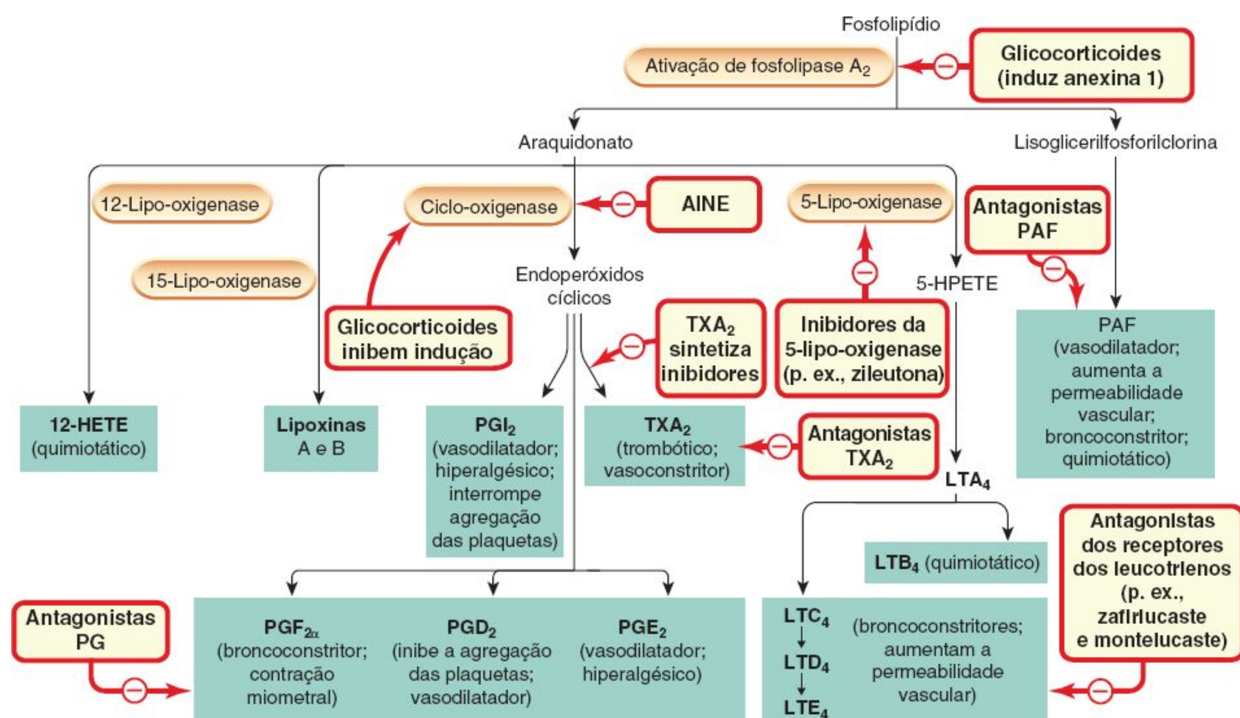


Figura 18.3 **Diagrama resumido dos mediadores inflamatórios derivados dos fosfolipídios, com uma apresentação dos seus efeitos e dos locais de ação de fármacos anti-inflamatórios.** Os metabólitos do araquidonato são conhecidos como eicosanoides. Os glicocorticoides inibem a transcrição do gene para ciclo-oxigenase (COX)-2, que é induzido nas células por mediadores inflamatórios e induz e libera a anexina A1, que regula negativamente a atividade da fosfolipase A_2, limitando, assim, a liberação de araquidonato. Os efeitos da prostaglandina PGE_2 dependem de qual dos quatro receptores é ativado. *HETE*, ácido hidroeicosatetraenoico; *HPETE*, hidroperoxieicosatetraenoico; *LT*, leucotrienos; *AINE*, anti-inflamatórios não esteroides; *PAF*, fator ativador de plaquetas; *PGI_2*, prostaciclina; *TX*, tromboxano.

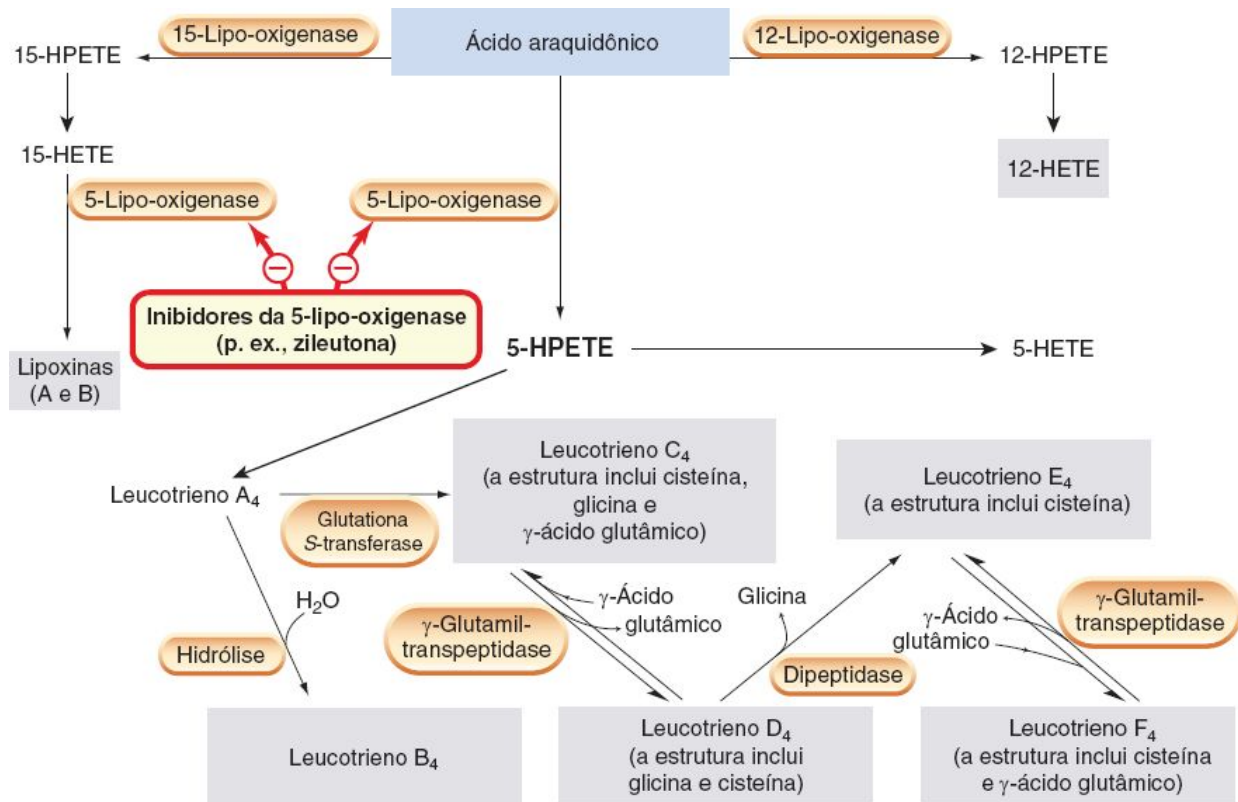


Figura 18.4 **A biossíntese dos leucotrienos a partir do ácido araquidônico.** Os compostos com ação biológica são apresentados nos *boxes cinza*. HETE, ácido hidroeicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

Mediadores derivados dos fosfolipídios 

- Os principais mediadores derivados dos fosfolipídios são os eicosanoides (prostanoides e leucotrienos) e o fator ativador de plaquetas (PAF)
- Os eicosanoides são sintetizados a partir do ácido araquidônico liberado diretamente dos fosfolipídios por intermédio da fosfolipase A_2 ou de um processo duplo que envolve a fosfolipase C e a diacilglicerol lipase
- O ácido araquidônico é metabolizado pelas ciclo-oxigenases (COX-1) ou COX-2 em prostanoides, pela 5-lipo-oxigenase (5-LOX) em leucotrienos e outro compostos, e após posterior conversão, em lipoxinas
- O PAF deriva dos precursores fosfolipídios por meio da fosfolipase A_2, dando origem a liso-PAF que se transforma em PAF, após acetilação.

O endocanabinoide *anandamida* (ver Capítulo 20) é uma etanolamina derivada do ácido araquidônico e, surpreendentemente, também pode resultar em *prostamidas* por ação da COX-2. Essas substâncias são cada vez mais importantes. Atuam como receptores prostanoides, mas exibem, frequentemente, ação farmacológica única (Urquhart *et al*., 2015).

Catabolismo dos prostanoides

Trata-se de um processo com várias fases. Depois de uma fase de mediação, a maior parte das prostaglandinas é rapidamente inativada pelas reações enzimáticas das prostaglandinas *desidrogenase* e *redutase*. Essas enzimas oxidam o grupo 15-hidroxila (Figura 18.2) e a ligação dupla 13-14, ambas importantes na atividade biológica. Os produtos inativos são posteriormente degradados por oxidação das enzimas dos ácidos graxos e excretados por meio da urina. Essas enzimas desidrogenase estão presentes em grandes concentrações nos pulmões e 95% das PGE_2, PGE_1 ou $PGF_2\alpha$ são inativadas durante a passagem por esse órgão, o que significa normalmente que poucas atingem a circulação arterial e, por essa razão, a meia-vida da maioria das prostaglandinas na circulação é inferior a 1 min.

TXA_2 e PGI_2 são ligeiramente diferentes. Ambas são intrinsecamente instáveis e passam rápida e espontaneamente (em 30 s e 5 min, respectivamente) a TXB_2 e 6.ceto-$PGF_1\alpha$, respectivamente. Então, ocorre um metabolismo posterior, mas não é relevante para o caso.

Receptores prostanoides

Existem cinco classes principais de receptores prostanoides (Woodward *et al*., 2011), em que todos são receptores acoplados à proteína G (Tabela 18.1). São denominados receptores DP, FP, IP, EP e TP se os seus ligantes forem espécies de PGD, PGF, PGI, PGE ou TXA, respectivamente. Alguns são posteriormente subdivididos; por exemplo, existem quatro receptores EP. Os polimorfismos e outras variantes dessas enzimas foram implicados na patogênese de várias doenças (Cornejo-Garcia *et al*., 2016).

A3xes dos prostanoides

Os prostanoides podem afetar a maioria dos tecidos e exercem uma perturbadora variedade de efeitos.

- PGD_2 causa vasodilatação em muitos leitos vasculares, inibição da agregação plaquetária, relaxamento do músculo gastrintestinal e do uterino e modificação da liberação dos hormônios hipotalâmicos e pituitários. Tem também um efeito broncoconstritor por meio de uma ação secundária nos receptores TP. Pode também ativar receptores quimiotáticos em alguns leucócitos
- $PGF_2\alpha$ causa contração uterina nos humanos (ver Capítulo 36), luteólise em algumas espécies (p. ex., gado) e broncoconstrição em outras (p. ex., gatos e cães)
- PGI_2 causa vasodilatação, inibição da agregação plaquetária (ver Capítulo 25), liberação de renina e natriurese devido aos efeitos na reabsorção tubular de Na^+

- TXA_2 causa vasoconstrição, agregação plaquetária (ver Capítulo 25) e broncoconstrição (mais acentuada nos porquinhos-da-índia do que nos humanos)
- A PGE_2, o prostanoide "inflamatório" predominante, apresenta os seguintes efeitos:
  - Nos receptores EP_1, causa contração do músculo liso brônquico e gastrintestinal
  - Nos receptores EP_2, causa broncodilatação, vasodilatação, estimulação da secreção intestinal e relaxamento do músculo liso gastrintestinal
  - Nos receptores EP_3, causa contração do músculo liso do intestino, inibição do ácido gástrico (ver Capítulo 31) com aumento da secreção de muco, inibição da lipólise, inibição da liberação do transmissor autônomo e contração do útero nas gestantes (ver Capítulo 36)
  - Nos receptores EP_4, causa efeitos semelhantes aos da estimulação dos EP_2 (inicialmente tidos como um único receptor). O relaxamento vascular é uma consequência da ativação do receptor como no caso do preparo cervical na indução de parto. Alguns efeitos inibitórios da PGE_2 na ativação dos leucócitos são provavelmente mediados por esse receptor.

Vários fármacos clinicamente úteis atuam como receptores prostanoides. Estes incluem o **misoprostol,** um agonista dos receptores EP_2/EP_3 utilizado para suprimir a secreção ácida gástrica (ver Capítulo 31), os agonistas FP **bimatoprosta**,[4] **latanoprosta**, **tafluprosta** e **travoprosta**, que são usados no tratamento de glaucoma (ver Capítulo 14) e **iloprosta** e **epoprostenol,** que são agonistas IP usados no tratamento de hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23).

Tabela 18.1 **Esquema simplificado da classificação dos receptores prostanoides e**

leucotrienos com base nos efeitos fisiológicos.

Receptor	Ligantes fisiológicos	Distribuição	Efeitos fisiológicos gerais	Vias de sinalização
IP	$PGI_2 \gg PGD_2$	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas, neurônios e outros	Geralmente inibitórios: por exemplo, relaxamento do músculo liso, efeitos anti-inflamatórios e antiagregantes	G_S ↑ cAMP
DP_1	$PGD_2 \gg PGE_2$	Pouco abundante; músculo liso vascular, plaquetas, SNC, vias respiratórias, olhos		
EP_2	$PGE_2 > PGF_2α$	Distribuição disseminada		
EP_4	$PGE_2 > PGF_2α$	Distribuição disseminada		
TP	$TxA_2 = H_2 > D_2$	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas e células imunitárias Conhecidos dois subtipos com ações opostas	Geralmente excitatórios: por exemplo, contração do músculo liso, ação pró-inflamatória e agregação plaquetária	G_q/G_{11} [PLC][a] ↑ Ca^{2+}
FP	$PGF_2α > PGD_2$	Muito expressiva nos órgãos reprodutivos femininos		
EP_1	$PGE_2 > PGF_2α$	Miométrio, intestino e pulmões		
EP_3	$PGE_2 > PGF_2α$	Distribuição disseminada pelo corpo; muitas isoformas com diferentes ligações à proteína G	Geralmente inibitórios: por exemplo, relaxamento do músculo liso, efeitos anti-inflamatórios e antiagregantes	G_i/G_o ↓ cAMP
DP_2	$PGD_2 > PGF_2α$	Estrutura diferente de outros receptores-prostanoides. Distribuição disseminada, especialmente nas células do sistema imune		

BLT_1	LTB_4 > 20 hidroxi LTB_4	Amplamente distribuído em leucócitos e em algumas células endoteliais	Receptor LTB_4 de "alta afinidade". Ativa leucócitos e estimula a quimiotaxia	G_1/G_0 ↓ cAMP G_q/G_{11} ↑ PLC
BLT_2	LTB_4 > 20 hidroxi LTB_4	Vários tecidos intestinais, pele e algumas lesões	Receptor LTB_4 de "baixa afinidade". Talvez importante na formação da barreira GI e na inflamação das vias respiratórias	G_1/G_q ↓ cAMP
$CysLT_1$	LTD_4 > LTC_4 > LTE_4	Vários tecidos, incluindo leucócitos, mastócitos, pulmão, tecido intestinal e vascular	Broncoconstrição e ativação de leucócitos	G_q/G_{11} ↑ PLC
$CysLT_2$	LTC_4 > LTD_4 > LTE_4	Vários tecidos, incluindo leucócitos, mastócitos, mucosa nasal e tecido vascular	Ativação de PMN, inflamação, contrai algum músculo liso vascular	G_q/G_{11} ↑ PLC

[a]PLC pode não estar envolvida na sinalização de EP_1.

(Dados retirados de Woodward *et al.*, 2011 e IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology.)

Papel dos prostanoides na inflamaзro

A resposta inflamatória é inevitavelmente acompanhada pela liberação de prostanoides com predomínio da PGE_2, embora a PGI_2 também seja importante. Em áreas de inflamação aguda, PGE_2 e PGI_2 são geradas pelos tecidos locais e vasos sanguíneos, enquanto os mastócitos liberam principalmente PGD_2. Na inflamação crônica, as células da série monócito/macrófado também liberam PGE_2 e TXA_2. Juntos, os prostanoides exercem uma espécie de efeito *yin-yang* na inflamação, estimulando algumas

respostas e diminuindo outras. Os efeitos mais importantes serão abordados a seguir.

- A PGE_2, a PGI_2 e a PGD_2 são, elas próprias, vasodilatadores poderosos, mas também sinergizam com outros vasodilatadores inflamatórios, como a histamina e a bradicinina. É essa ação vasodilatadora combinada nas arteríolas pré-capilares que contribui para a vermelhidão e o aumento da corrente sanguínea nas áreas de inflamação aguda. Os prostanoides não aumentam diretamente a permeabilidade das vênulas pós-capilares, mas potencializam os efeitos no vazamento vascular causados por histaminia e bradicinina. Do mesmo modo, sozinhos não produzem dor, mas tornam as fibras tipo C aferentes (ver Capítulo 43) mais sensíveis à bradicinina e a outros estímulos nocivos. Os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de fármacos como o ácido acetilsalicílico (AINE; ver Capítulo 27) derivam em grande parte da sua capacidade de bloquear essas ações
- As prostaglandinas da série E também são pirogênicas (p. ex., provocam febre). Encontram-se altas concentrações no líquido cefalorraquidiano durante a infecção, e o aumento da temperatura (atribuído às citocinas) é realmente mediado pela liberação de PGE_2. Os AINE exercem ações antipiréticas (ver Capítulo 27) ao inibir a síntese de PGE_2 no hipotálamo
- Algumas prostaglandinas têm efeitos anti-inflamatórios que são importantes durante a fase da resolução da inflamação. Por exemplo, a PGE_2 diminui a liberação da enzima lisossomal e a criação de metabólitos tóxicos do oxigênio pelos neutrófilos, assim como a liberação de histamina pelos mastócitos.

Prostanoides 

- O termo *prostanoides* engloba as prostaglandinas e os tromboxanos
- As ciclo-oxigenases (COX) oxidam o ácido araquidônico, produzindo os intermediários instáveis PGG_2 e PGH_2. Estes são transformados enzimaticamente em diferentes espécies de prostanoides
- Existem duas isoformas principais de COX: COX-1, uma enzima constitutiva, e COX-2, que é frequentemente induzida por estímulos inflamatórios
- Os prostanoides principais são:
  - PGI_2 (prostaciclina), predominantemente no endotélio vascular, atua nos receptores IP, produzindo vasodilatação e inibição da agregação plaquetária
  - Tromboxano $(TX)A_2$, predominantemente nas plaquetas, atua nos receptores TP, causando agregação plaquetária e vasoconstrição
  - PGE_2 é um mediador importante das respostas inflamatórias e causa febre e dor
- Outros efeitos da PGE_2 incluem:
  - Nos receptores EP_1: contração do músculo liso brônquico e do trato gastrintestinal
  - Nos receptores EP_2: relaxamento do músculo liso brônquico, vascular e do trato gastrintestinal
  - Nos receptores EP_3: inibição da secreção ácida gástrica, secreção gástrica de muco aumentada, contração do útero na gravidez, inibição da lipólise e da liberação autônoma dos neurotransmissores
- $PGF_2\alpha$ atua nos receptores FP, presentes no músculo liso uterino (e em outros), no corpo lúteo, produzindo contração do útero e luteólise (em algumas espécies)
- PGD_2 é abundante nos mastócitos ativados. Atua nos receptores DP, causando vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.

LEUCOTRIENOS

Leucotrienos (*leuco,* por se encontrarem nos leucócitos, e *trienos,* por conterem um sistema triplo de ligações duplas; ver Figura 18.2) compreendem duas categorias principais – leucotrienos quimiotáticos (LTB_4) e cisteinil (ou *sufidopeptídio*) (LTC_4, D_4, E_4 e F_4). Ambos os tipos são sintetizados a partir do ácido araquidônico por lipo-oxigenases. Essas enzimas citosólicas solúveis encontram-se majoritariamente em pulmões, plaquetas, mastócitos e leucócitos. A enzima principal desse grupo é a *5-lipo-oxigenase*. Na ativação celular, essa enzima desloca-se para a membrana nuclear, local em que se associa a uma proteína acessória crucial, denominada proteína de ativação da 5-lipo-oxigenase ou FLAP (***f****ive-****l****ypoxygenase* ***a****ctivating* ***p****rotein*). A 5-lipo-oxigenase incorpora um grupo hidroperóxido no C5 do ácido araquidônico para formar o *ácido 5-hidroperoxitetraenoico* (5-HPETE, ver Figura 18.4), que é posteriormente convertido para o leucotrieno $(LT)A_4$ instável. Este pode ser convertido enzimaticamente em LTB_4 ou, ao utilizar uma via separada, conjugar-se com a glutationa em leucotrienos cisteínicos LTC_4, LTD_4, LTE_4 e LTF_4. Esses leucotrienos são produzidos principalmente por eosinófilos, mastócitos, basófilos e macrófagos. Os conjuntos dessas substâncias constituem a atividade biológica conhecida como *substância de resposta lenta da anafilaxia* (SRS-A; do inglês, *slow-reacting substance of anaphylaxis*), um fator broncoconstritor encontrado nos pulmões de cobaias, há muitos anos, durante a anafilaxia e, consequentemente, considerado importante na asma.

Usos clínicos dos prostanoides 

- Ginecologia e obstetrícia (ver Capítulo 36):
  - Interrupção da gravidez: **gemeprosta** ou **misoprostol** (uma prostaglandina [PG]E análoga metabolicamente estável
  - Indução do trabalho de parto: **dinoprostona** ou **misoprostol**
  - Hemorragia pós-parto: **carboprosta**
- Gastrintestinal:
  - Para prevenir úlceras associadas ao uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides: **misoprostol** (ver Capítulo 31)
- Cardiovascular:
  - Para manter a permeabilidade do canal arterial até a correção cirúrgica do defeito nos bebês com determinadas malformações cardíacas congênitas: **alprostadil** (PGE_1)
  - Para inibir a agregação plaquetária (p. ex., durante a hemodiálise): **epoprostenol** (PGI_2) principalmente se a heparina for contraindicada
  - Hipertensão pulmonar primária: **epoprostenol** (ver Capítulo 23)
- Oftalmologia:
  - Glaucoma de ângulo aberto: gotas oftálmicas de **latanoprosta**.

O LTB_4 é principalmente produzido pelos neutrófilos. As lipoxinas e outros produtos ativos, alguns com propriedades anti-inflamatórias, também são produzidos a partir do ácido araquidônico por esta via (ver Figuras 18.2 e 18.4).

O LTB_4 é metabolizado nos neutrófilos pela enzima citocromo P450 presente na membrana celular e, posteriormente, oxidado a 20-carboxi-LTB_4. Os LTB_4 e LTD_4 são transformados em LTE_4, este último excretado pela urina.

RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS

Os receptores de leucotrienos são todos os GPCR. São denominados LTB (dois subtipos) se o ligante for LTB_4 e CysLT (dois subtipos) para os leucotrienos cisteínicos (ver Tabela 18.1). São todos os da família G_q/G_{11} que ativam os mecanismos de sinalização da PLC, embora possam existir outros receptores que respondam a esses mediadores potentes. As variações genéticas nesses receptores ou nas enzimas que sintetizam os leucotrienos podem contribuir para alergia e asma, ou para o fracasso do tratamento medicamentoso nessas patologias (Thompson *et al*., 2016).

A3XES DOS LEUCOTRIENOS

Os leucotrienos cisteínicos têm ações importantes nos sistemas respiratório e cardiovascular e o **zafirlucaste** e o **montelucaste**, antagonistas dos receptores CysLT, são agora utilizados no tratamento da asma (ver Capítulo 29), frequentemente em conjunto com um corticosteroide. Os leucotrienos cisteínicos podem mediar as mudanças cardiovasculares da anafilaxia aguda. Os agentes que inibem a 5-lipo-oxigenase são, por isso, elegíveis como agentes antiasmáticos (ver Capítulo 29) e anti-inflamatórios. Um desses fármacos, **zileutona**, está disponível em certos locais do mundo para o tratamento da asma.

Sistema respiratório. Os leucotrienos cisteínicos são espasmógenos potentes e provocam contração dose-dependente do músculo liso brônquico *in vitro*. O LTE_4 é menos potente que os LTC_4 e LTD_4, mas o efeito é mais duradouro. Todos causam aumento da secreção de muco. Administrados em forma de aerossol a voluntários humanos, reduziram o fluxo das vias respiratórias e a taxa expiratória máxima, e mostraram ter efeito mais prolongado do que a histamina (Figura 18.5).

Sistema cardiovascular. Pequenas quantidades de LTC_4 e LTD_4 aplicadas IV causam queda abrupta na pressão sanguínea e constrição significativa dos pequenos vasos coronarianos de resistência. Se administrados subcutaneamente, causam edema e vermelhidão tal como a histamina. Por via nasal, o LTD_4 aumenta o fluxo de sangue nasal e a permeabilidade vascular local.

Papel dos leucotrienos na inflamação. O LTB_4 é um potente agente quimiotático para neutrófilos e macrófagos (ver Figura 7.2). Regula a expressão das moléculas de adesão na membrana dos neutrófilos e aumenta a produção de ânions superóxido e a liberação de grânulos com enzimas. Nos macrófagos e linfócitos, estimula a proliferação e a liberação de citocinas. São encontrados em exsudatos e tecidos inflamatórios em diversas condições inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, psoríase e colite ulcerativa.

Os leucotrienos cisteínicos estão presentes na expectoração de pacientes com bronquite crônica em quantidades biologicamente ativas. Na inoculação de antígenos, são liberados de amostras de pulmão *in vitro* provenientes de pacientes asmáticos e nos líquidos nasais de pacientes com rinite alérgica. Existem provas de que contribuam para a hiper-reatividade brônquica subjacente nos asmáticos e acredita-se estarem entre os mediadores principais tanto da fase inicial como da fase tardia da asma (ver Figura 29.2). Liu e Yokomizo (2015) verificaram o papel desses mediadores nas doenças alérgicas.

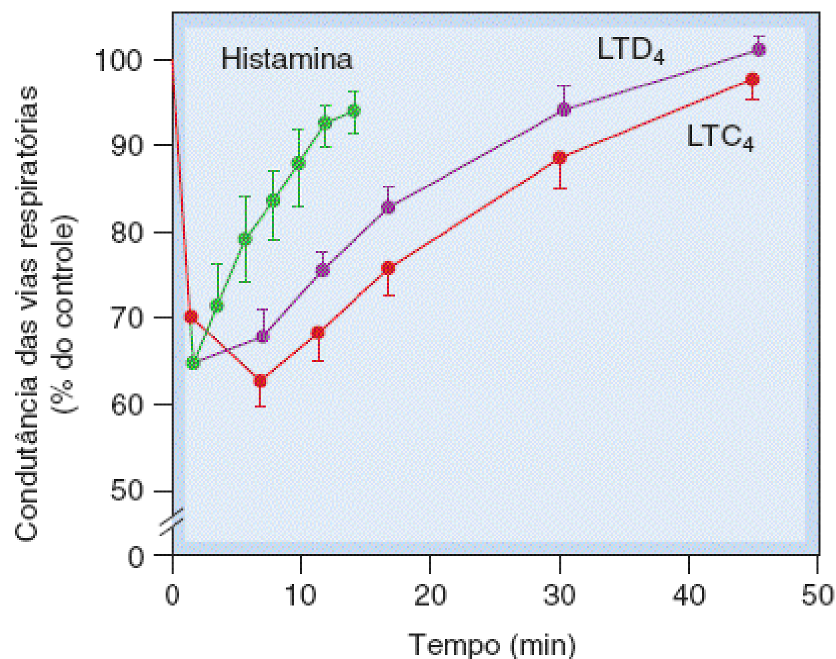


Figura 18.5 Tempo de ação dos leucotrienos cisteínicos na condutância específica das vias respiratórias, em seis indivíduos normais. A condutância específica das vias respiratórias

foi medida por um pletismógrafo de corpo inteiro de volume constante, e os fármacos foram administrados por inalação. (De Barnes *et al*., 1984.)

Leucotrienos 

- Oxigenação do ácido araquidônico na 5-lipo-oxigenase para formar ácido 5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE) que é convertido em leucotrieno (LT)A_4. Por sua vez, este pode ser convertido tanto em LTB_4 ou em uma série de produtos com glutationa, os leucotrienos cisteínicos LTC_4, LTD_4 e LTE_4 • O LTB_4, ao atuar em receptores específicos, causa adesão, quimiotaxia e ativação de polimorfos e monócitos e estimula a proliferação e produção de citocinas pelos macrófagos e linfócitos
- Os leucotrienos cisteínicos causam:
  – Contração do músculo liso brônquico
  – Vasodilatação na maior parte dos vasos, mas vasoconstrição coronária
- O LTB_4 é um mediador importante em todos os tipos de inflamação; os leucotrienos cisteínicos são importantes na asma.

OUTROS DERIVADOS IMPORTANTES DOS БCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos insaturados, tais como ácido araquidônico, ácido eicosapentaenoico e *ácido docosa-hexaenoico*, podem ser enzimaticamente transformados em outros importantes mediadores lipídicos. Os metabólitos do tri-hidroxiaraquidonato, denominados *lipoxinas* (ver Figuras 18.2 e 18.4), são formados pela ação combinada das enzimas 5- e 12- ou 15-lipo-oxigenase durante a inflamação. As lipoxinas (Lx) atuam nos leucócitos polimorfonucleares por intermédio de receptores acoplados à proteína G, como o ALX (também conhecido como receptor de formil peptídio 2 [FPR2], que também reconhece outros fatores anti-inflamatórios, como

anexina A1), para se opor à ação dos estímulos pró-inflamatórios, fornecendo o que pode ser chamado de “sinais de *stop*” para deter a inflamação (Chandrasekharan e Sharma-Walia, 2015). O ácido acetilsalicílico (um inibidor de COX, ver Capítulo 27) estimula a síntese de lipoxinas porque a COX-2 ainda pode produzir ácidos graxos hidroxi mesmo quando inibida por ácido acetilsalicílico e incapaz de sintetizar prostaglandinas. A formação de lipoxinas provavelmente contribui para os efeitos anti-inflamatórios do ácido acetilsalicílico, alguns dos quais não são completamente explicados pela inibição da geração de prostaglandinas (Gilroy e Perretti, 2005; Serhan, 2005).

As *resolvinas* (Rv) são, como o nome indica, uma série de compostos que cumprem uma função semelhante, mas, ao contrário das lipoxinas, seu ácido graxo precursor é o ácido eicosapentaenoico (RvE_{1-4}) ou ácido docosa-hexaenoico (RvD_{1-4}). Os óleos de peixe são ricos nesses ácidos graxos, e é provável que pelo menos alguns dos seus benefícios anti-inflamatórios sejam produzidos por meio da conversão para essas espécies altamente ativas (ver Zhang e Spite, 2012, para uma revisão dessa área fascinante). O RvD_1 atua por intermédio do sistema receptor ALX/FPR2 enquanto o RvE_1 atua por meio de um GPCR chamado *receptor de quemerina*. Este sinaliza por intermédio do sistema G1/Gq para diminuir o cAMP e liberar o cálcio intracelular. As resolvinas podem neutralizar a dor inflamatória (Xu *et al*., 2010), e análogos estão sendo submetidos a ensaios para o tratamento de uma série de condições inflamatórias (Lee e Surh, 2012). As *maresinas* (Ma) e *protectinas* são ácidos di-hidroxi gerados a partir do ácido docosa-hexaenoico, também pelas ações das lipo- oxigenases. As maresinas são predominantemente sintetizadas por macrófagos e têm papel na resolução inflamatória. As protectinas (P) são produzidas por linfócitos e provavelmente atuam para modular o funcionamento do sistema imunológico, entre outras funções. Esta área, que pode ser confusa até que se familiarize com as estruturas lipídicas, foi bem revisada por Sansbury e Spite (2016), Duvall e Levy (2016) e Serhan *et al*. (2015).

FATOR ATIVADOR DE PLAQUETAS

O *fator ativador de plaquetas* (PAF), também denominado acéter de PAF e AGEPC (acetil-glicerila-éter-fosforilcolina), é um lipídio biologicamente ativo e que pode produzir efeitos em concentrações extremamente baixas (inferiores a 1^{-10} mol/ℓ) por meio do seu receptor PAF acoplado à proteína G (G_q/G_{11}; estimula a produção de cAMP). O nome, PAF, pode induzir ao erro, pois atua em muitas diferentes células-alvo e, em particular, acredita-se ser um mediador importante na alergia, crônica ou aguda, e no fenômeno inflamatório.

BIOSSHNTESE

O PAF (ver Figura 18.2) é produzido pelas plaquetas em resposta à trombina e por células inflamatórias ativadas. É sintetizado a partir de fosfolipídios que têm no C1 um ácido graxo hexadecil ou octadecílico com ligação éter, no C2 um ácido graxo insaturado como o ácido araquidônico ligado ao éster e no C3 uma base de fosforilcolina. A ação da PLA_2 remove o ácido araquidônico produzindo o *liso-PAF*, que é então acetilado por uma *acetiltransferase* para produzir o PAF biologicamente ativo. A reação é reversível e o PAF, por sua vez, pode ser inativado por uma *acetil-hidrolase* que produz o liso-PAF pronto para reciclagem.

A3XES E PAPEL NA INFLAMA3ГO

O PAF pode reproduzir muitos dos sinais e sintomas da inflamação. Injetado localmente, produz vasodilatação (e, a seguir, eritema), aumento da permeabilidade vascular e formação de edema. Doses maiores produzem hiperalgesia. Trata-se de um quimiotático potente para os neutrófilos e monócitos e recruta eosinófilos para a mucosa bronquial na fase tardia da asma (ver Figura 29.3). O PAF contrai tanto o músculo liso brônquico como o do íleo.

Atuando por intermédio do seu receptor, o PAF ativa a $cPLA_2$ e estimula o ácido araquidônico em muitas células. Nas plaquetas, aumenta a produção de TXA_2, alterando a forma e a liberação do conteúdo dos grânulos. Isso é importante na hemostasia e na trombose (ver Capítulo 25).

As ações anti-inflamatórias dos glicocorticoides podem ser causadas, pelo menos em parte, pela inibição da síntese do PAF (ver Figura 18.2).

Antagonistas competitivos do PAF e/ou inibidores específicos da *liso-PAF acetiltransferase* podem ser úteis nos fármacos antiasmáticos. O antagonista do PAF, **lexipafanto,** está aprovado para o tratamento da pancreatite aguda em alguns países (Leveau *et al*., 2005). Dois outros antagonistas, **modipafanto** e **apafanto**, também estão sendo testados. A **rupatadina** é um combinado H_1 e antagonista PAF disponível em alguns locais do mundo para o tratamento de sintomas alérgicos, mas ainda não está claro até que ponto (ou se em algum ponto) sua ação anti-PAF contribui clinicamente na sua ação como antagonista H_1.

CONSIDERA3XES FINAIS

Neste capítulo, debruçamo-nos sobre os mediadores histamínicos e lipídicos, mas em algumas espécies (p. ex., roedores) o 5-HT (ver Capítulo 16) também tem propriedades pró-inflamatórias. Outros fatores de baixo peso molecular também têm efeitos inflamatórios, incluindo algumas purinas (ver Capítulo 17) e óxido nítrico (ver Capítulo 21).

Talvez o desenvolvimento mais surpreendente nessa área seja a extraordinária proliferação de mediadores lipídicos. É uma característica que teria surpreendido Dale *et al*., visto que os lipídios eram considerados por muitos anos simplesmente como blocos de construção inertes para membranas ou como fonte de combustível metabólico. No entanto, esta tornou-se uma das áreas de crescimento mais rápido e excitante da pesquisa de mediadores de pequeno peso molecular e já produziu várias novas pistas terapêuticas.

Fator ativador de plaquetas (PAF) 

- Os precursores de PAF são liberados das células inflamatórias ativadas por intermédio de fosfolipase A_2. Depois da acetilação, o PAF resultante é liberado e atua em receptores específicos em células-alvo
- As ações farmacológicas incluem: vasodilatação, permeabilidade vascular aumentada, quimiotaxia e ativação dos leucócitos (especialmente eosinófilos, ativação e agregação das plaquetas e contração do músculo liso)
- O PAF está relacionado com a hiperatividade brônquica e com a fase tardia da asma
- Um antagonista PAF, **lexipafanto**, é usado para o tratamento da pancreatite.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Ariel, A., Serhan, C.N., 2007. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. Trends Immunol. 28, 176–183. (*Análise muito acessível sobre os mediadores lipídicos únicos que promovem a inflamação e a sua ligação com os óleos de peixe*)

Barnes, N.C., Piper, P.J., Costello, J.F., 1984. Comparative effects of inhaled leukotriene C_4, leukotriene D_4, and histamine in normal human subjects. Thorax 39, 500–504.

Di Gennaro, A., Haeggstrom, J.Z., 2012. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. Adv. Immunol. 116, 51–92. (*Atualização útil sobre as ações dos leucotrienos na inflamação. Recomendada*)

Chandrasekharan, J.A., Sharma-Walia, N., 2015. Lipoxins: nature’s way to resolve inflammation. J Inflamm Res 8, 181–192. (*Recente revisão e atualização sobre o papel desses lipídios na resolução inflamatória. Uma boa introdução e de fácil leitura*)

Cornejo-Garcia, J.A., Perkins, J.R., Jurado-Escobar, R., et al., 2016. Pharmacogenomics of prostaglandin and leukotriene receptors. Front. Phar-macol. 7, 316. (*Este artigo detalha algumas das variantes genéticas dos receptores de eicosanoides e revê as evidências que os ligam a doenças patológicas*)

Duvall, M.G., Levy, B.D., 2016. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. Eur. J. Pharmacol. 785, 144–155.

Gilroy, D.W., Perretti, M., 2005. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 405–411. (*Revisão muito interessante sobre substâncias anti-inflamatórias liberadas durante a resposta inflamatória e consequências no seu término; também aborda um efeito bastante estranho do ácido acetilsalicílico – a sua capacidade de aumentar a produção de lipoxinas anti-inflamatórias. Fácil de ler e informativo*)

Hattori, Y., Hattori, K., Matsuda, N., 2017. Regulation of the cardiovascular system by histamine. Handb. Exp. Pharmacol. 241, 239–258.

Jutel, M., Akdis, M., Akdis, C.A., 2009. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin. Exp. Allergy 39, 1786–1800. (*Excelente abordagem. Fácil de ler*)

Kim, N., Luster, A.D., 2007. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. ScientificWorld J. 7, 1307–1328. (*Resumo útil sobre eicosanoides, sua biologia e grupo de receptores*)

Larsson, B.M., Kumlin, M., Sundblad, B.M., et al., 2006. Effects of 5-lipoxygenase inhibitor zileuton on airway responses to inhaled swine house dust in healthy subjects. Respir. Med. 100, 226–237. (*Artigo que descreve os efeitos da zileutona, um inibidor da 5-lipo-oxigenase, na resposta alérgica nos humanos; os resultados não são inequívocos, mas o estudo é interessante*)

Lee, H.N., Surh, Y.J., 2012. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. Biochem. Pharmacol. 84, 1340–1350. (*Boa revisão e de fácil leitura*)

Leveau, P., Wang, X., Sun, Z., et al., 2005. Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following treatment with the PAF inhibitor lexipafant. Biochem. Pharmacol. 69, 1325–1331. (*Estudo experimental que utiliza um rato como modelo animal, mas proporciona uma perspectiva útil do papel clínico potencial de um antagonista assim na pancreatite*)

Liu, M., Yokomizo, T., 2015. The role of leukotrienes in allergic diseases. Allergol. Int. 64, 17–26. (*Revisão abrangente e muito legível desta área. Alguns diagramas úteis e tabelas. Recomendada*)

Panula, P., Chazot, P.L., Cowart, M., et al., 2015. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. Pharmacol. Rev. 67, 601–655. (*Revisão muito abrangente da farmacologia da histamina para aqueles que querem se aprofundar nessa área*)

Sansbury, B.E., Spite, M., 2016. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. Circ. Res. 119, 113–130.

Serhan, C.N., 2005. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73, 141–162. (*Artigo sobre lipoxinas – substâncias anti-*

inflamatórias formadas pela enzima 5-lipo-oxigenase; também aborda a ação do ácido acetilsalicílico no aumento da síntese desses compostos e os receptores em que agem. Um bom artigo que resume muito trabalho)

Serhan, C.N., Dalli, J., Colas, R.A., Winkler, J.W., Chiang, N., 2015. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflamma-tion and resolution bioactive metabolome. Biochim. Biophys. Acta 1851, 397–413. (*Muito boa revisão dessas novas famílias de mediadores detalhando sua descoberta, biossíntese e biologia. Muitas tabelas úteis resumindo as suas principais ações para aqueles que se sentem intimidados pela bioquímica, muitas vezes complexa*)

Thompson, M.D., Capra, V., Clunes, M.T., et al., 2016. Cysteinyl leukotrienes pathway genes, atopic asthma and drug response: from population isolates to large genome-wide association studies. Front. Pharmacol. 7, 1–17. (*Recomendado para quem quiser conhecer o pensamento mais recente sobre a base genética da asma atópica e sua relevância para a biologia do leucotrieno*)

Thurmond, R.L., 2015. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. Front. Pharmacol. 6, 65.

Urquhart, P., Nicolaou, A., Woodward, D.F., 2015. Endocannabinoids and their oxygenation by cyclo-oxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. Biochim. Biophys. Acta 1851, 366–376. (*A união dos campos canabinoide e eicosanoide foi inesperada e um desenvolvimento empolgante. Este é um artigo útil para quem quiser entender a bioquímica desses compostos incomuns. Muitos diagramas de vias de atuação*)

Woodward, D.F., Jones, R.L., Narumiya, S., 2011. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. Pharmacol. Rev. 63, 471–538. (*Uma abordagem definitiva e abrangente pelos líderes dessa área*)

Xu, Z.Z., Zhang, L., Liu, T., et al., 2010. Resolvins RvE_1 and RvD_1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. Nat. Med. 16, 592–597. (*Um artigo fascinante que reporta a capacidade desses lipídios anti-inflamatórios em diminuir a dor*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411–415. (*A descoberta da endotelina – uma viagem notável*)

Zhang, M.J., Spite, M., 2012. Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. Annu. Rev. Nutr. 32, 203–227. (*Explora a ligação entre os "óleos de peixe" e a resposta anti-inflamatória*)

[1] O termo “autócrino” é por vezes utilizado para referir-se a um mediador local que atua na célula em que é produzido, enquanto um mediador “parácrino” atua nas células adjacentes.

[2] Para aumentar a confusão lexicográfica, recentemente tem sido usado outro termo, “biorregulador”. Dado que essa palavra tão generalista pode referir-se a quase todas as substâncias biologicamente ativas, não é muito útil para os nossos objetivos.

[3] O nome surgiu devido a um erro anatômico. Em algumas espécies, é difícil distinguir os sacos seminais ricos em prostaglandina da próstata que (conforme sabemos atualmente) contêm relativamente pouca. Apesar de tudo, o nome foi mantido, suplantando o termo mais apropriado de *vesiglandina*, proposto posteriormente.

[4] Mulheres tratadas com gotas oftálmicas de bimatoprosta para o glaucoma ficaram encantadas com um efeito secundário deste medicamento – estimulação do crescimento dos cílios. Não demorou muito para que se iniciasse sua utilização em centros de estética; A Food and Drug Administration (FDA) acabou por licenciar uma formulação especificamente para essa indicação cosmética.

19 Hormônios Locais 2 | Peptídios e Proteínas

CONSIDERA3XES GERAIS

Tendo discutido no capítulo anterior os hormônios locais de pequenas moléculas, debruçamo-nos agora sobre os peptídios e as proteínas, que apresentam maior ordem de grandeza em termos moleculares. Este constitui um grupo muito diverso e, ao contrário de outros descritos no Capítulo 18, inclui substâncias (p. ex., citocinas) que parecem estar relacionadas exclusivamente com a defesa do hospedeiro. Começamos com algumas observações gerais introdutórias sobre a síntese e a secreção de proteínas e de peptídios. Posteriormente, abordaremos a bradicinina, os neuropeptídios e as citocinas (interleucinas, quimiocinas e interferonas) com mais detalhes. Finalmente, concluiremos o capítulo com algumas notas sobre outras proteínas e peptídios que promovem a infrarregulação (*down-regulation*) da inflamação.

INTRODU3ГO

Apesar de vários mediadores descobertos no início da história da nossa disciplina terem sido reconhecidos como peptídios, a compreensão da sua farmacologia era limitada até os anos 1970, quando as técnicas de purificação, sequenciamento e síntese de peptídios e proteínas foram

primeiramente desenvolvidas. O desenvolvimento da cromatografia líquida de alto desempenho e a síntese de peptídios em fase sólida, por exemplo, vieram acelerar bastante o desenvolvimento dessa área e, enquanto as proteínas que contêm 50 ou mais aminoácidos eram (e ainda são) difíceis de sintetizar quimicamente, as técnicas de biologia molecular forneceram uma rápida via sintética alternativa. De fato, o uso de proteínas recombinantes como agentes terapêuticos – um desenvolvimento conduzido, sobretudo, pela indústria de biotecnologia emergente – começa a ganhar terreno rapidamente (ver Capítulo 5).

O uso da biologia molecular também ajudou na compreensão da farmacologia de peptídios e proteínas em muitos outros contextos. A disponibilidade de anticorpos monoclonais para os radioimunoensaios e a imunocitoquímica resolveu uma série de problemas quantitativos. Animais transgênicos com deleção nos genes de receptores ou de peptídios, com superexpressão ou mutados, fornecem chaves importantes acerca das suas funções, como foi o caso do uso de oligonucleotídios *antisense*, siRNA e tecnologias de edição genética (CRISPR-Cas9) (ver também Capítulo 5) em silenciar esses genes para fins experimentais. O controle da síntese de precursores pode ser estudado indiretamente por meio da medição de mRNA, para o qual foram desenvolvidos ensaios com elevadas especificidade e sensibilidade, que são capazes de analisar o mRNA em uma única célula. A técnica de hibridização *in situ* permite a localização e a quantificação de mRNA a ser mapeada por resolução microscópica.

Em resumo, o panorama molecular mudou por completo. À medida que a descoberta de novas "pequenas moléculas" mediadoras foi diminuindo, a de novos mediadores proteicos e peptídicos continua acelerada (Schulze *et al*., 2014). Foram descobertas mais de 100 citocinas desde que a interleucina-2 (IL-2) foi caracterizada inicialmente em 1982.

PRINCHPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA DAS PROTEHNAS E DOS PEPTHDIOS

ESTRUTURA

Os mediadores proteicos ou peptídicos geralmente variam em tamanho desde 3 até cerca de 200 resíduos de aminoácidos, sendo a linha arbitrária de

divisão entre peptídios e proteínas de cerca de 50 resíduos. Uma diferença importante reside no fato de as proteínas necessitarem adotar uma estrutura complexa para exercer a sua função específica, enquanto os peptídios curtos são mais flexíveis na maioria dos casos. Os resíduos específicos nas proteínas e peptídios sofrem frequentemente modificações pós-tradução, tais como *amidação*, *glicosilação*, *carboxilação*, *sulfatação* ou *fosforilação*.[1] Eles também podem conter pontes dissulfeto *intramoleculares*, para que a molécula adote parcialmente uma conformação cíclica, ou podem apresentar duas ou mais cadeias separadas unidas por pontes dissulfeto *intermoleculares*.

Em geral, proteínas maiores adotam conformações mais restritas que expõem grupos funcionais em locais fixos na sua superfície, que interagem com múltiplos locais nos seus receptores no modo "fechadura e chave". Presumir peptídios flexíveis que se liguem a um local receptor desta forma é imaginar ser possível desbloquear a porta da frente de casa com um pedaço de espaguete cozido. Essas características têm impedido grandemente a elaboração racional de análogos não peptídios que mimetizam a ação de proteínas peptídicas nos seus receptores (peptidomiméticos). Apesar de tudo, nos últimos anos, o uso de métodos de triagem aleatória levou (para desgosto dos racionalistas) à descoberta de muitos *antagonistas* – mas poucos *agonistas* – não peptídicos para receptores peptídicos.

TIPOS DE MEDIADORES PROTEICOS E PEPTHDICOS

Os mediadores proteicos e peptídicos, que são secretados pelas células e atuam em receptores localizados na superfície das mesmas, ou de outras células, podem ser amplamente divididos em quatro grupos:

- Neurotransmissores (p. ex., peptídios opioides endógenos, ver Capítulo 43) e mediadores neuroendócrinos (p. ex., vasopressina, somatostatina, hormônios de liberação hipotalâmica, hormônio adrenocorticotrófico [ACTH], hormônio luteinizante [LH], hormônio foliculoestimulante [FSH] e hormônio estimulante da tireoide [TSH], ver Capítulos 34 a 36), não discutidos mais neste capítulo

- Hormônios de fontes não neurais: compreendem peptídios derivados do plasma, notavelmente angiotensina (ver Capítulo 23) e bradicinina, bem como outros hormônios como insulina (ver Capítulo 32), endotelina (ver Capítulo 23), peptídio natriurético atrial (ver Capítulo 22) e leptina (ver Capítulo 33)
- Fatores de crescimento: produzidos por muitas células e tecidos distintos que controlam o crescimento e a diferenciação celular (especialmente, em adultos, no sistema hematopoético; ver Capítulo 26)
- Mediadores do sistema imunológico (citocinas, ver adiante).

BIOSSHNTESE E REGULA3ГO DOS PEPTHDIOS

A estrutura peptídica está, é claro, diretamente codificada no genoma, o que não ocorre, por exemplo, com a estrutura da acetilcolina, de modo que a produção intracelular é uma questão de síntese proteica convencional. A síntese de peptídios inicia-se com a produção de uma proteína precursora na qual a sequência peptídica final desejada está inserida. Enzimas proteolíticas específicas extraem o peptídio ativo maduro de dentro dessa sequência peptídica, um processo mais de escultura do que de síntese. A proteína precursora é acondicionada dentro de vesículas no momento da síntese e o peptídio ativo é formado *in situ*, pronto para a sua liberação (Figura 19.1). Assim, não existe a necessidade de vias biossintéticas especializadas ou de mecanismos de captação ou captura, que são importantes na síntese e na liberação da maioria dos mediadores não peptídicos (p. ex., 5-hidroxitriptamina [5-HT]; ver Capítulo 16).

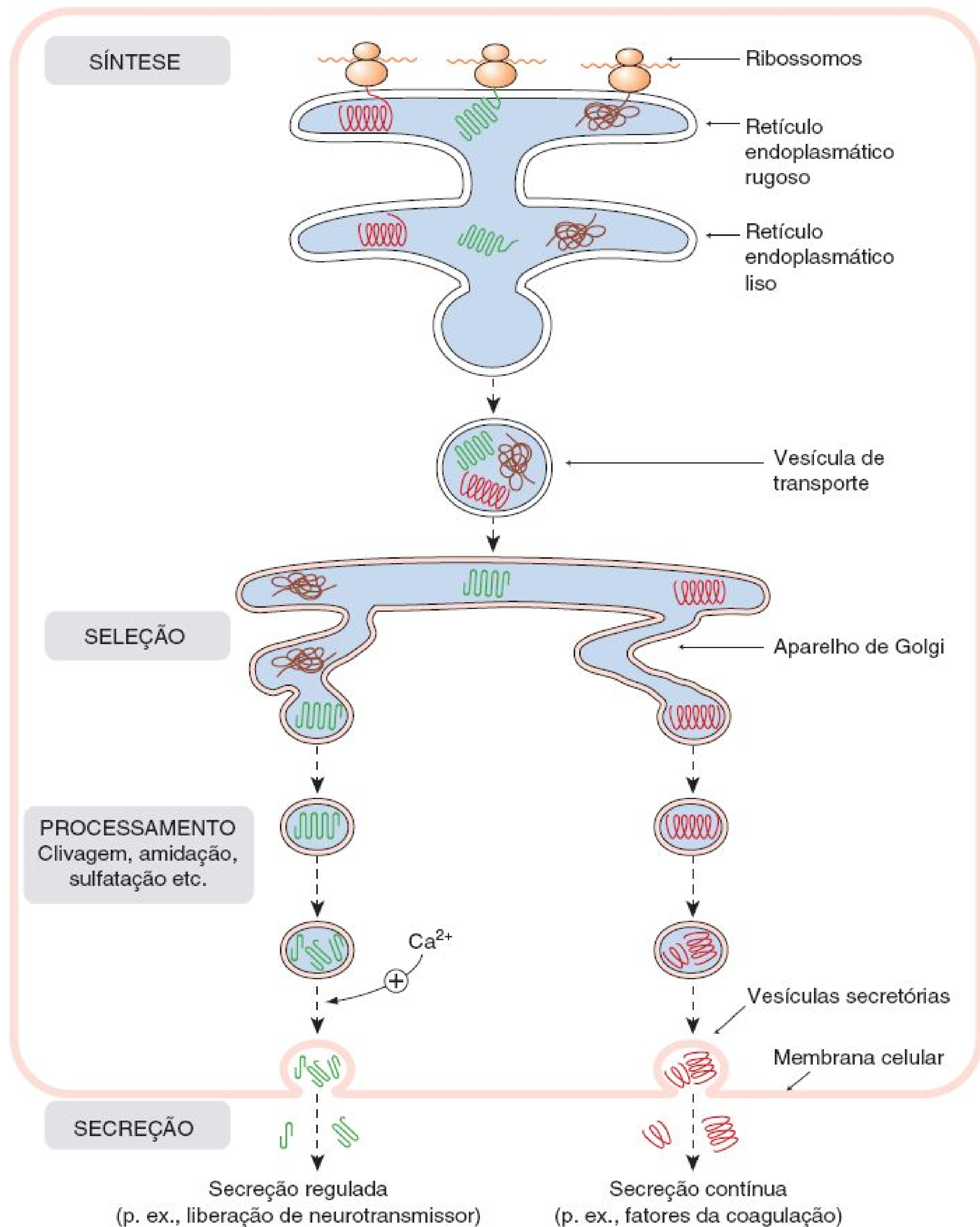


Figura 19.1 Mecanismos celulares de síntese e liberação de peptídios. As proteínas sintetizadas pelos ribossomos são passadas

pela membrana do retículo endoplasmático rugoso, de onde são levadas em vesículas de transporte para o aparelho de Golgi. Neste elas são selecionadas e acondicionadas em vesículas secretórias. O processamento (clivagem, glicosilação, amidação, sulfatação etc.) ocorre dentro das vesículas de transporte e das vesículas secretórias, e os produtos são liberados da célula por exocitose. A secreção constitutiva (p. ex., proteínas plasmáticas e fatores da coagulação pelos hepatócitos) ocorre continuamente, com pouco material sendo armazenado em vesículas secretórias. A secreção regulada (p. ex., de neuropeptídios ou citocinas) ocorre em resposta ao aumento do nível intracelular de Ca^{2+} ou a outros sinais intracelulares, e o material é caracteristicamente armazenado em quantidades significativas nas vesículas secretórias aguardando a liberação.

PRECURSORES PEPTHDICOS

A proteína precursora, ou *pré-pró-hormônio*, geralmente com 100 a 250 resíduos de comprimento, consiste em uma *sequência de sinal* N-terminal (peptídio), seguida por uma parte variável de função desconhecida e uma região portadora do peptídio, na qual podem estar contidas várias cópias de fragmentos peptídicos ativos. Muitas vezes, vários peptídios diferentes são encontrados em um único precursor, mas algumas vezes existe apenas um peptídio em múltiplas cópias.[2] A *sequência de sinal*, que é fortemente hidrofóbica, facilita a inserção da proteína no retículo endoplasmático e é, então, clivada em um estágio inicial, formando o *pró-hormônio*.

Os peptídios ativos são geralmente demarcados dentro da sequência do pró-hormônio por pares de aminoácidos básicos (Lis-Lis ou Lis-Arg), que são pontos de clivagem para as proteases semelhantes à tripsina, que liberam os peptídios. Essa *clivagem endoproteolítica* geralmente ocorre no aparelho de Golgi ou nas vesículas secretoras. As enzimas responsáveis são conhecidas como *convertases de pró-hormônio*. O exame minucioso da sequência do pró-hormônio frequentemente revela prováveis pontos de clivagem que distinguem peptídios desconhecidos. Em alguns casos (p. ex., peptídio relacionado com o gene da calcitonina [CGRP]; ver adiante), novos mediadores peptídicos foram descobertos dessa forma, mas existem muitos

exemplos nos quais a função ainda não foi determinada. Ainda é um mistério se esses peptídios estão presentes, como estranhos em um funeral, aguardando para declarar os seus propósitos ou se são meramente relíquias tristes sem função. Existem também longos segmentos da sequência do pró-hormônio, situados entre os fragmentos peptídicos ativos, com função desconhecida.[3]

A abundância de mRNA que codifica distintos pré-pró-hormônios, que refletem o nível da expressão gênica, é muito sensível às condições fisiológicas. Esse tipo de *controle de transcrição* é um dos principais mecanismos pelos quais a expressão e a liberação de peptídios são reguladas a médio e longo prazos. A inflamação, por exemplo, aumenta a expressão, e, consequentemente, a liberação de várias citocinas pelas células imunológicas (ver Capítulo 7). Os neurônios sensitivos respondem à inflamação periférica com o aumento da expressão de taquicininas (substância P e neurocininas A e B), o que é importante na gênese da dor inflamatória (ver Capítulo 43).

DIVERSIDADE DENTRO DAS FAMHLIAS DE PEPTHDIOS

Os peptídios costumam ocorrer formando famílias com sequências e ações semelhantes ou relacionadas. Por exemplo, a pró-opiomelanocortina (POMC) funciona como fonte de ACTH, hormônio melanócito-estimulante (MSH) e de β-endorfina, todos tendo um papel no controle das respostas inflamatórias (bem como em outros processos).

Splicing gκnico como fonte de diversidade de peptнdios

A diversidade de membros de uma família de peptídios também pode ocorrer por meio de *splicing* gênico ou durante o processo de pós-tradução do pró-hormônio. Os genes contêm regiões codificadoras (*éxons*) intercaladas com regiões intervenientes não codificadoras (*íntrons*) e, quando o gene é transcrito, o RNA (*RNA nuclear heterólogo* [HnRNA]) é processado (*spliced*) para remover os íntrons e alguns dos éxons, formando o mRNA final que é traduzido. O controle do processo de *splicing* permite uma medida de controle celular sobre os peptídios que são produzidos.

Por exemplo, o gene da calcitonina codifica a própria calcitonina, importante no metabolismo ósseo (ver Capítulo 37) e também um peptídio

completamente distinto (CGRP, envolvido na patogênese da enxaqueca, ver Capítulo 16). O *splicing* alternativo permite que células produzam pró-calcitonina (expressa nas células da tireoide) ou pró-CGRP (expresso em muitos neurônios) a partir do mesmo gene. A substância P e a neurocinina A são duas taquicininas estreitamente relacionadas pertencentes à mesma família e são codificadas pelo mesmo gene. O *splicing* alternativo dá origem a duas proteínas precursoras; uma delas inclui ambos os peptídios, e a outra inclui apenas a substância P. A proporção das duas varia amplamente entre os tecidos que, correspondentemente, produzem um ou ambos os peptídios.

Modificaзxes pys-traduзro como fonte de diversidade de peptнdios

Muitos peptídios, como as taquicininas e os peptídios relacionados com o ACTH (ver Capítulo 34), necessitam obrigatoriamente sofrer amidação enzimática na extremidade C-terminal para adquirir a sua atividade biológica plena. Os tecidos também podem gerar peptídios de tamanho variável a partir da mesma sequência primária pela ação de peptidases específicas que clivam a cadeia em diferentes pontos. Por exemplo, a pró-colecistocinina (pró-CCK) contém as sequências de pelo menos cinco peptídios semelhantes à CCK, com tamanhos variáveis entre 4 e 58 resíduos de aminoácidos, todos com a mesma sequência C-terminal. A própria CCK (33 resíduos) é o principal peptídio produzido no intestino, enquanto o cérebro produz principalmente CCK-8. De forma semelhante, o precursor opioide pró-dinorfina origina vários peptídios com uma sequência terminal comum, cujas proporções variam em diferentes tecidos e em diferentes neurônios no cérebro. Em alguns casos (p. ex., o mediador inflamatório bradicinina, p. 247), a clivagem peptídica que ocorre após a liberação gera um novo peptídio ativo (des-Arg^9-bradicinina), que age em um receptor distinto, e ambos os peptídios contribuem de forma diferente para a resposta inflamatória combinada.

TRBNSITO E SECREЗГO DE PEPTHDIOS

Os mecanismos básicos pelos quais os peptídios são sintetizados, acondicionados em vesículas, processados e secretados estão resumidos na

Figura 19.1. Existem duas vias secretoras, uma para a secreção *constitutiva* e outra para a secreção *regulada*. As proteínas secretadas constitutivamente (p. ex., proteínas plasmáticas, alguns fatores da coagulação) não são armazenadas em quantidades apreciáveis, e a secreção está acoplada à síntese. A secreção regulada, assim como com muitos hormônios e transmissores, é controlada por sinais ativados por receptores que levam a um aumento de Ca^{2+} intracelular (ver Capítulo 4), e os peptídios prontos para liberação são armazenados em vesículas citoplasmáticas. Interações proteína-proteína específicas parecem ser responsáveis pela distribuição das diferentes proteínas e pelo seu trajeto nas diferentes vesículas, assim como pela sua liberação seletiva. A identificação das proteínas "de trânsito" específicas envolvidas em determinadas vias secretórias pode revelar novos alvos farmacológicos para o controle seletivo da secreção.

Tendo traçado os mecanismos gerais pelos quais os peptídios são sintetizados, processados e liberados, vamos agora descrever alguns mediadores importantes que se encaixam nesta categoria.

BRADICININA

A bradicinina e a lisilbradicinina (*calidina*) são peptídios ativos formados pela clivagem proteolítica de proteínas circulantes chamadas *cininogênios*, por meio de uma via de cascata de proteases (ver Figura 7.1).

FONTE E FORMAЗГO DE BRADICININA

A Figura 19.2 mostra o esquema da formação da bradicinina a partir do *cininogênio* plasmático de alto peso molecular por ação da serina protease denominada *calicreína*. O cininogênio é uma α-globulina plasmática que existe em duas formas: o cininogênio de alto peso molecular (M_r 110.000) e o cininogênio de baixo peso molecular (M_r 70.000). A calicreína é derivada de um precursor inativo, a *pré-calicreína*, pela ação do *fator de Hageman* (fator XII; ver Figura 7.1 e Capítulo 25). O fator de Hageman é ativado por contato com superfícies que apresentam cargas negativas, como colágeno, membrana basal, lipopolissacarídios bacterianos, cristais de urato, entre outros. O fator de Hageman, a pré-calicreína e os cininogênios extravasam dos vasos sanguíneos durante a inflamação devido ao aumento da

permeabilidade vascular, e a exposição a superfícies de cargas negativas promove a interação do fator com a pré-calicreína. A enzima ativada, então, “extrai” a bradicinina do seu precursor cininogênio. A calicreína pode também ativar o sistema do complemento e pode converter o plasminogênio em plasmina (ver Figura 7.1 e Capítulo 25).

Além da calicreína plasmática, existem outras isoenzimas produtoras de cininas, que são encontradas em: pâncreas, glândulas salivares, cólon e pele. Essas *calicreínas teciduais* atuam tanto sobre o cininogênio de alto peso molecular quanto sobre o de baixo peso molecular, e produzem principalmente a calidina, um peptídio com ações semelhantes às da bradicinina.

METABOLISMO E INATIVAЗГO DA BRADICININA

As enzimas específicas que inativam a bradicinina e cininas relacionadas são denominadas *cininases* (ver Figura 19.2). Uma delas, a *cininase II*, é uma peptidil-dipeptidase que inativa as cininas por meio da remoção dos dois aminoácidos C-terminais. Essa enzima, que está ligada à superfície luminal das células endoteliais, é idêntica à *enzima conversora da angiotensina* (ECA; ver Capítulo 23), que cliva os dois resíduos C-terminais do peptídio inativo angiotensina I, convertendo-a no peptídio vasoconstritor ativo angiotensina II. Dessa forma, a cininase II inativa um composto vasodilatador e ativa um vasoconstritor. O aumento da capacidade de ação da bradicinina promovido pelos inibidores da ECA pode contribuir para alguns dos efeitos colaterais desses fármacos (p. ex., tosse). As cininas também são metabolizadas por várias peptidases menos específicas, incluindo uma carboxipeptidase sérica que remove a arginina C-terminal, originando a des-Arg^9-bradicinina, um agonista específico de uma das duas classes principais de receptores de bradicinina.

RECEPTORES DE BRADICININA

Existem dois tipos de receptores de bradicinina, denominados B_1 e B_2. Ambos são receptores acoplados à proteína G e medeiam efeitos muito semelhantes. Os receptores B_1 são normalmente expressos em níveis muito baixos, mas, em tecidos inflamados ou lesados, são fortemente induzidos

pela ação de citocinas, como a IL-1. Os receptores B_1 respondem à des-Arg^9-bradicinina, mas não à própria bradicinina. São conhecidos vários antagonistas seletivos peptídicos e não peptídicos. É provável que os receptores B_1 desempenhem papel importante na inflamação e na hiperalgesia (ver Capítulo 43); podem-se criar antagonistas para ser utilizados na tosse e em doenças neurológicas (Rodi *et al*., 2005).

Os receptores B_2 estão constitutivamente presentes em muitas células normais e são ativados pela bradicinina e pela calidina, mas não pela des-Arg^9-bradicinina. Foram desenvolvidos antagonistas peptídicos e não peptídicos, e o mais conhecido é um análogo da bradicinina, o **icatibanto**, usado no tratamento de crises agudas em pacientes com *angioedema hereditário* (uma doença incomum causada por deficiência do inibidor da C1-esterase, que normalmente reprime a ativação do complemento).

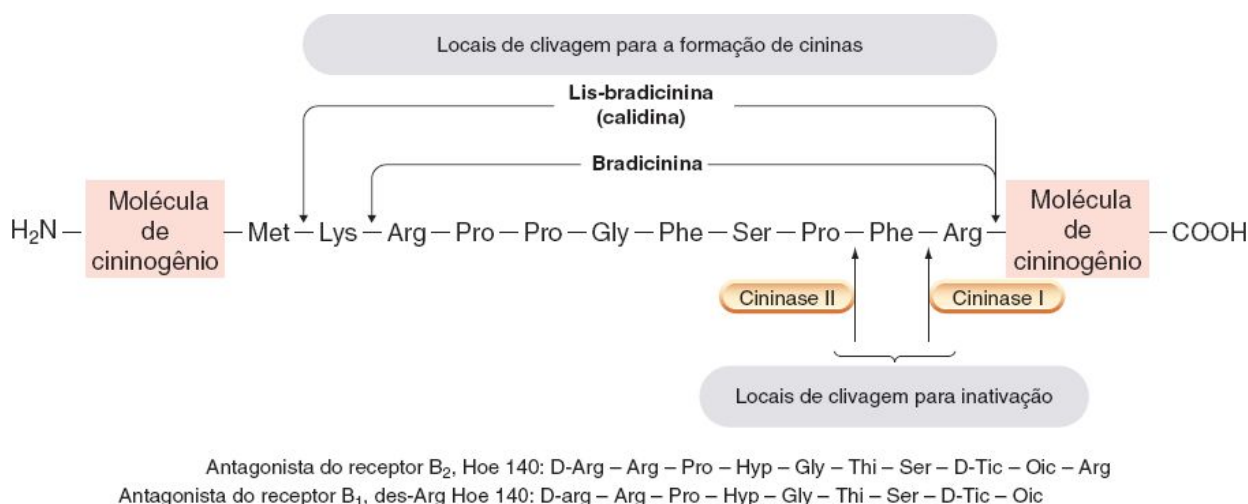


Figura 19.2 **Estrutura da bradicinina e de alguns antagonistas.** Os locais de clivagem proteolítica do cininogênio de alto peso molecular pela calicreína envolvidos na formação de bradicinina são mostrados na metade superior da figura; os locais de clivagem associados à inativação da bradicinina são mostrados na metade inferior. O antagonista do receptor B_2, icatibanto (Hoe 140), apresenta pA_2 de 9, e o antagonista competitivo do receptor B_1, des-Arg Hoe 140, tem pA_2 de 8. Os compostos Hoe contêm aminoácidos

não naturais: Thi, δ-Tic e Oic, que são análogos da fenilalanina e da prolina.

A3XES E PAPEL NA INFLAMA3ГO

A bradicinina causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Sua ação vasodilatadora resulta, em parte, da produção de prostaglandina I_2 (PGI_2) e da liberação de óxido nítrico (NO). Causa dor ao estimular terminais nervosos nociceptivos, e a sua ação é potencializada pelas prostaglandinas (ver Capítulo 18), que são liberadas pela bradicinina. A bradicinina também contrai a musculatura lisa de intestino, útero e brônquios em algumas espécies. A contração é lenta e duradoura em comparação com aquela produzida pela histamina (*bradi*- significa lento; *taqui*- significa rápido).

Embora a bradicinina reproduza muitos sinais e sintomas inflamatórios, o seu papel na inflamação e na alergia não está claramente definido, parcialmente porque os seus efeitos são, muitas vezes, parte de uma cascata complexa de eventos desencadeada por outros mediadores. No entanto, a produção excessiva de bradicinina contribui para a ocorrência de diarreia em distúrbios gastrintestinais, e, nas rinites alérgicas, ela estimula a secreção nasofaríngea. A bradicinina também contribui para o quadro clínico da pancreatite,[4] apesar de o uso decepcionante de antagonistas B_2 agravar o referido quadro em vez de melhorá-lo. Fisiologicamente, a liberação de bradicinina pela calicreína tecidual pode regular o fluxo sanguíneo para certas glândulas exócrinas, influenciando a sua secreção. A bradicinina também estimula o transporte de íons e a secreção de líquidos por alguns epitélios, incluindo o do intestino, das vias respiratórias e da vesícula biliar.

Bradicinina 

- A bradicinina (BK; do inglês, *bradykinin*) é um nonapeptídio “extraído” a partir de uma aaaaaα-globulina plasmática, o *cininogênio*, pela ação da *calicreína*
- É convertida pela *cininase I* em um octapeptídio ativo, o $BK_{1\text{-}8}$ (des-Arg_9-BK), e inativada pela *cininase II* (enzima conversora de angiotensina) no pulmão
- Ações farmacológicas:
  – Vasodilatação (amplamente dependente do óxido nítrico e da prostaglandina I_2, produzidos pelas células endoteliais)
  – Aumento da permeabilidade vascular
  – Estímulo de terminações nervosas da dor
  – Estímulo do transporte epitelial de íons e da secreção de líquidos nas vias respiratórias e no trato gastrintestinal
  – Contração da musculatura lisa intestinal e uterina
- Existem dois subtipos principais de receptores de BK: B_2, que está constitutivamente presente, e B_1, que é induzido durante a inflamação
- O **icatibanto**, um peptídio análogo da BK, é um antagonista competitivo seletivo para os receptores B_2 e é usado para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário Outros antagonistas não peptídicos para os receptores B_1 e B_2 são conhecidos e podem vir a ser desenvolvidos para o tratamento de problemas inflamatórios.

NEUROPEPTHDIOS

Os neuropeptídios constituem um grupo grande (> 100) e diverso de famílias de peptídios de pequeno e de médio tamanhos. Muitos são encontrados no sistema nervoso central (SNC), no sistema nervoso autônomo e nos neurônios sensitivos periféricos, bem como em muitos tecidos periféricos. Eles são liberados frequentemente como cotransmissores (ver Capítulos 13 e 40), em conjunto com neurotransmissores não peptídicos.

Quando liberados das terminações periféricas dos neurônios sensitivos nociceptivos (ver Capítulo 43), os neuropeptídios, em algumas espécies, causam *inflamação neurogênica* (Maggi, 1996). Os principais peptídios envolvidos são a *substância P*, a *neurocinina A* e o *CGRP*. A substância P e a neurocinina A são pequenos (cerca de 1.100 Da) membros da família das *taquicininas* com estruturas parcialmente homólogas, que atuam nos mastócitos, promovendo a liberação de histamina e outros mediadores, e a produção de contração muscular, ativação neuronal, secreção de muco e vasodilatação. O CGRP é um membro da família da calcitonina (37 aminoácidos de comprimento), partilhando as propriedades desse grupo, e é, sobretudo, um potente vasodilatador. A liberação das taquicininas das terminações centrais dos neurônios nociceptivos também leva à modulação da transmissão no corno posterior da medula espinal, afetando a sensibilidade à dor (ver Capítulo 43). Todos esses neuropeptídios agem sobre receptores específicos acoplados à proteína G para produzirem os seus efeitos.

A inflamação neurogênica está implicada na patogênese de várias situações inflamatórias graves, incluindo fase tardia da asma, rinite alérgica, doença inflamatória intestinal e alguns tipos de artrite, bem como na enxaqueca (ver Capítulo 16 e Pisi *et al*., 2009). Os antagonistas do receptor da neurocinina NK_1, tais como o **aprepitanto** e o **fosaprepitanto,** são utilizados no tratamento da êmese, sobretudo se associados à quimioterapia para alguns tipos de neoplasia (ver Capítulo 57). Existem outros membros importantes da família dos neuropeptídios tais como encefalinas/endorfinas (ver Capítulo 43) e orexinas (ver Capítulo 33).

CITOCINAS

”Citocina” é um termo funcionalmente genérico aplicado a mediadores proteicos ou polipeptídicos sintetizados e liberados por células do sistema imunológico durante a inflamação. Eles são extremamente importantes para a coordenação geral da resposta inflamatória. As citocinas atuam localmente por mecanismos autócrinos ou parácrinos. Ao contrário dos hormônios convencionais como a insulina, as suas concentrações no sangue e nos tecidos são praticamente indetectáveis em circunstâncias normais, mas a sua síntese é acentuadamente suprarregulada (100 a 1.000 vezes) durante

episódios de inflamação. Todos esses mediadores geralmente exercem as suas ações em concentrações muito baixas (subnanomolar).

Na célula-alvo, as citocinas ligam-se e ativam receptores específicos de alta afinidade que, na maioria dos casos, também são suprarregulados durante a inflamação. À exceção das *quimiocinas*, que atuam em receptores acoplados à proteína G, a maioria das citocinas atua sobre receptores ligados a quinases, regulando cascatas de fosforilação que afetam a expressão gênica, como, por exemplo, a via Jak/Stat (ver Capítulos 3 e 7).

Além das suas próprias ações diretas sobre as células, algumas citocinas amplificam a inflamação por indução da formação de outros mediadores inflamatórios. Algumas podem induzir receptores para outras citocinas nas suas células-alvo ou realizar interações sinérgicas ou antagônicas com outras citocinas. As citocinas constituem uma complexa linguagem de sinalização, em que a resposta final envolvendo uma célula em particular é determinada pela intensidade e pelo número das diferentes mensagens recebidas ao mesmo tempo na superfície celular.

Sistemas para classificar citocinas são abundantes na literatura, bem como diagramas representando redes complexas de citocinas que interagem umas com as outras e com uma gama de células-alvo. Nenhum sistema de classificação faz justiça à complexidade da biologia das citocinas. A terminologia e a nomenclatura são desanimadoras, e uma abordagem abrangente dessa área está fora do âmbito deste livro. A Tabela 19.1 lista algumas das citocinas mais significativas e suas ações biológicas. O leitor aficionado por citocinas pode encontrar outras tabelas de classificação em Murphy *et al*. (2011) e em IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology.

Mais de 100 citocinas foram identificadas e divididas em quatro grupos principais, denominados *interleucinas*, *quimiocinas*, *interferonas* e *fatores estimuladores de colônias* (estes últimos discutidos separadamente no Capítulo 26), mas essas demarcações são de uso limitado porque muitas citocinas têm vários papéis.

O uso de agentes biológicos (ver Capítulo 5) que alterem a ação das citocinas demonstra ser uma área particularmente produtiva no desenvolvimento de fármacos: diversas estratégias bem-sucedidas foram adotadas, incluindo neutralização direta com anticorpos ou uso de proteínas

receptoras como “armadilhas” que removem o contingente biologicamente ativo da circulação (ver Capítulos 5 e 27).

INTERLEUCINAS E OUTROS COMPOSTOS RELACIONADOS

Esta denominação foi atribuída originalmente para descrever os mediadores que faziam a sinalização entre leucócitos, mas, assim como na lexicografia das citocinas, tornou-se redundante, para não dizer enganadora. As espécies pró-inflamatórias primárias são o *fator de necrose tumoral* α (TNF-α) e a *interleucina-1* (IL-1). Os principais membros deste último grupo de citocinas consistem em dois agonistas, IL-1α, IL-1β, e, surpreendentemente, um antagonista endógeno do receptor da IL-1 (IL-1ra).[5] Durante a inflamação, os macrófagos e várias outras células liberam misturas dessas interleucinas, o que pode iniciar a síntese e a liberação de uma cascata de citocinas secundárias, entre as quais estão as quimiocinas. O TNF e a IL-1 são as chaves reguladoras da maioria das manifestações da resposta inflamatória. A discussão que existia, acerca de qual dos dois é efetivamente o principal dinamizador da inflamação, terminou quando se percebeu que isso varia de acordo com o tipo e doença. Na doença *autoimune* (p. ex., artrite reumatoide, em que o sistema imunitário adaptativo é ativado), o TNF parece ser a influência predominante, e o bloqueio da sua ação é efetivo em nível terapêutico. Nas doenças *autoinflamatórias* (p. ex., gota, em que apenas há envolvimento do sistema inato), a IL-1 parece ser o mediador-chave (Dinarello *et al*., 2012). O TNF-α e a IL-1 são alvos importantes para a biofarmacêutica anti-inflamatória (ver Capítulos 5 e 27).

Nem todas as interleucinas são pró-inflamatórias: algumas, incluindo o *fator de crescimento de transformação (TGF)*-β, IL-4, IL-10 e IL-13, são substâncias anti-inflamatórias potentes. Elas inibem a produção de quimiocinas e as respostas conduzidas pelas células T-*helper* (auxiliares) (Th) 1, cuja ativação inapropriada se relaciona com a patogênese de várias doenças.

QUIMIOCINAS

As quimiocinas são definidas como cito*cinas quimio*táxicas que controlam a migração de leucócitos, funcionando como coordenadoras de tráfego celular

durante reações imunológicas e inflamatórias. Mais uma vez, a nomenclatura (e a classificação) é confusa, visto que alguns mediadores que não são citocinas também controlam o movimento dos leucócitos (C5a, LTB_4, f-Met-Leu-Phe etc.; ver Figura 7.2), e muitas quimiocinas têm mais de um nome. Além disso, muitas quimiocinas apresentam outras ações, como a desgranulação de mastócitos ou a promoção da angiogênese.

Mais de 40 quimiocinas foram identificadas. Todas são constituídas por peptídios altamente homólogos de 8 a 10 kDa, sendo geralmente classificadas em grupos, de acordo com a configuração dos resíduos de cisteína nas suas cadeias polipeptídicas. As quimiocinas com uma cisteína são conhecidas como *quimiocinas C*. Se existirem dois resíduos adjacentes, são chamadas de *quimiocinas C-C*. Outros membros têm cisteínas separadas por um (*quimiocinas C-X-C*) ou três outros resíduos (*quimiocinas C-XXX-C*).

As quimiocinas C-X-C (o principal exemplo é a IL-8; ver Figura 7.2) atuam em neutrófilos e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias agudas. As quimiocinas C-C (os principais exemplos são eotaxina, MCP-1 e RANTES)[6] atuam em monócitos, eosinófilos e outras células, e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias crônicas.

▼ De modo geral, as quimiocinas atuam por meio de receptores acoplados à proteína G, cuja expressão alterada ou inapropriada tem implicações na esclerose múltipla, no câncer, na artrite reumatoide e em algumas doenças cardiovasculares (Gerard e Rollins, 2001). Alguns tipos de vírus (herpes-vírus, citomegalovírus, poxvírus e membros da família dos retrovírus) podem exaurir o sistema de quimiocinas e subverter as defesas do hospedeiro (Murphy, 2001). Alguns produzem proteínas que mimetizam quimiocinas ou receptores de quimiocinas do hospedeiro, alguns atuam como antagonistas dos receptores de quimiocinas e outros, ainda, se fazem passar por fatores de crescimento ou fatores angiogênicos. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) causador da AIDS é

responsável pela mais audaciosa exaustão do sistema de quimiocinas do hospedeiro. Este vírus tem uma proteína (gp120) no seu envelope que reconhece e se liga a receptores CD4 da célula T e a um correceptor de quimiocina que permite a sua entrada na célula T (ver Capítulo 53). Esses correceptores de quimiocinas, CCR5 (bloqueado pelo fármaco anti-HIV **maraviroque**) e CXCR4, são sequestrados pelo vírus do HIV para entrar em uma célula.

INTERFERONAS

São assim denominadas por interferirem na replicação viral. Existem três classes principais de interferonas, denominadas IFN-α, IFN-β e IFN-γ. A "IFN-α" não é uma substância isolada, mas uma família de aproximadamente 20 proteínas com atividades semelhantes. A IFN-α e a IFN-β contêm atividade antiviral, sendo que a IFN-α também apresenta alguma ação antitumoral. Ambas são liberadas por células infectadas por vírus e ativam mecanismos antivirais nas células vizinhas. A IFN-γ desempenha um papel na indução de respostas Th1 (ver Figura 7.3).

Uso clнnico das interferonas

A IFN-α é utilizada no tratamento das hepatites B e C crônicas e apresenta alguma atividade contra o herpes-zóster e na prevenção da constipação intestinal comum. Foi relatada ação antitumoral contra alguns linfomas e tumores sólidos. Pode ocorrer uma variedade de efeitos colaterais dose-dependentes, tais como sintomas do tipo da gripe. A IFN-β é utilizada em alguns pacientes com esclerose múltipla com forma recorrente remissiva, enquanto a IFN-γ é utilizada na doença granulomatosa crônica, uma doença crônica e rara da infância na qual há uma disfunção da função dos neutrófilos, em associação com fármacos antibacterianos (ver boxe clínico a seguir para mais detalhes).

Tabela 19.1	**Alguns exemplos de citocinas significativas e suas ações.**

Citocina	Principais células geradoras	Principal célula-alvo ou efeito biológico	Comentários
IL-1	Monócitos/macrófagos, células dendríticas e outras células	Regula migração celular para o local da infecção, causa inflamação, febre e dor	Dois subtipos originais IL-1α e IL-1β, e IL-1ra – um antagonista de receptor. Alvo para fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 27)
IL-2	Células T	Estimula a proliferação, a maturação e a ativação das células T, B e NK	Primeira interleucina a ser descoberta
IL-4	Células Th2	Estimula a proliferação, a maturação das células T e B e promove a síntese de IgG e IgE. Promove um fenótipo anti-inflamatório	Citocina-chave na regulação da resposta Th2 (ver Capítulo 27)
IL-5	Células Th2, mastócitos	Importante para a ativação dos eosinófilos. Estimula a proliferação, a maturação das células B e a síntese de IgA	Especialmente importante na doença alérgica
IL-6	Monócitos/macrófagos e células T	Ações pró-inflamatórias incluindo febre. Estimulação de atividade osteoclástica	Alvo para fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 27)
IL-8	Macrófagos, células endoteliais	Quimiotaxia dos neutrófilos, fagocitose e angiogênese	Quimiocina C-X-C (CXCL8)
IL-10	Monócitos e células Th2	Inibe a produção de citocinas e infrarregula a inflamação	Uma citocina predominantemente anti-inflamatória
IL-17	Células T e outras	Estimula as células Th17, envolvidas na resposta alérgica e na autoimunidade	Vários subtipos. Alvo para fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 27)
GM-CSF	Macrófagos, células T,	Estimula o crescimento de	Uso terapêutico para

	mastócitos e outras células	células progenitoras de leucócitos. Aumenta o número de leucócitos	estimular o crescimento de células mieloides (p. ex., após transplante de medula óssea)
MIP-1	Macrófagos/linfócitos	Ativação de neutrófilos e outras células. Promove a liberação de citocinas	Quimiocina C-C (CCL3). Dois subtipos
TFG-β	Células T, monócitos	Induz apoptose. Regula o crescimento celular	Três isoformas. Ação predominantemente anti-inflamatória
TNF-α	Majoritariamente macrófagos, mas também células imunes e outras células	Mata células tumorais. Estimula a expressão de citocinas em macrófagos e é uma chave reguladora em muitos aspectos da resposta imune	Alvo principal para fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 7)
TNF-β	Células Th1	Inicia uma variedade de ações pró-inflamatórias e imunoestimulantes no sistema de defesa do hospedeiro	Atualmente denominada de linfotoxina α (LTA)
Eotaxina	Células epiteliais da via respiratória e outras células	Ativação e quimiotaxia de eosinófilos. Inflamação alérgica	Quimiocina C-C (CCL11). Três subtipos
MCP-1	Monócitos, osteoblastos/clastos, neurônios e outras células	Promove o recrutamento de monócitos e de células T para os locais de inflamação	Quimiocina C-C (CC2)
RANTES	Células T	Quimiotaxia de células T. Quimiotaxia e ativação de outros leucócitos	(CCL5)
IFN-α	Leucócitos	Ativa as células NK e macrófagos. Inibe a	Espécies moleculares múltiplas

		replicação viral e tem ações antitumorais	
IFN-γ	Células Th1, células NK	Estimula as células Th1 e inibe a proliferação de células Th2. Ativa células NK e macrófagos	Crucial para a resposta de células Th1 (ver Capítulo 7)

GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); *IFN*, interferona; *Ig*, imunoglobulina; *IL*, interleucina; *MCP*, proteína quimiotáxica de monócitos (*monocyte chemoattractant proteína); MIP*, proteína inflamatória de macrófagos (*macrophage inflammatory protein*); *NK*, célula *natural killer*; *RANTES*, regulada na ativação, expressa e secretada por células T normais (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*); *TGF*, fator transformador de crescimento (*transforming growth factor); Th, célula T-helper (auxiliar); TNF, fator de necrose tumoral (tumour necrosis factor)*.

Usos clínicos das interferonas 

- α: hepatite crônica tipo B ou C (idealmente em combinação com **ribavirina**)
  - Doença maligna (isolada ou em combinação com outros fármacos, por exemplo, **citarabina**): leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia de células pilosas, linfoma folicular, carcinoide metastático, mieloma múltiplo, melanoma maligno (como coadjuvante de cirurgia), síndrome mielodisplásica
  - Em conjunto com o polietilenoglicol (“peguilação”), resulta em preparações que são mais lentamente eliminadas e são administradas intermitentemente SC
- β: esclerose múltipla (especialmente a forma recorrente remissiva desta doença)
- γ para reduzir a frequência de infecções em crianças com doença granulomatosa crônica.

Citocinas 

- As citocinas são polipeptídios que são rapidamente induzidos e liberados durante a inflamação. Regulam a ação das células inflamatórias e do sistema imunológico
- A superfamília das citocinas inclui *interferonas*, *interleucinas*, *quimiocinas* e *fatores estimulantes de colônias*
- Utilizando tanto mecanismos autócrinos quanto parácrinos, exercem efeitos complexos sobre leucócitos, células endoteliais vasculares, mastócitos, fibroblastos, célulastronco hematopoéticas e osteoclastos, controlando a proliferação, a diferenciação e/ou a ativação
- A interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) são citocinas inflamatórias primárias importantes que induzem a formação de outras citocinas
- As quimiocinas, tais como a IL-8, estão envolvidas principalmente no controle do tráfego de células
- As interferonas IFN-α e IFN-β apresentam atividade antiviral, e a *IFN*-α é usada como auxiliar no tratamento de infecções virais. A *IFN*-γ tem importante função imunorreguladora e é usada no tratamento da esclerose múltipla.

TEMPESTADE DE CITOCINAS

Muitas das citocinas liberam mais citocinas, sendo, essencialmente, um esquema de *feedback* positivo. Há momentos em que esse sistema de *feedback* se torna instável, talvez devido à ausência de fatores anti-inflamatórios. O resultado pode ser uma sobreprodução maciça de citocinas em resposta a uma infecção ou outra lesão. Esse fenômeno é conhecido como *tempestade de citocinas* (também denominada *hipercitocinemia*) e pode levar a uma situação particularmente perigosa – potencialmente catastrófica – denominada *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (SIRS; Jaffer *et al*., 2010). As tempestades de citocinas podem ser responsáveis pela morte no choque séptico, bem como em algumas doenças

pandêmicas. Um caso trágico de voluntários que desenvolveram uma tempestade de citocinas após a administração de um fármaco experimental está relatado no Capítulo 5.

PROTEHNAS E PEPTHDIOS QUE INFRARREGULAM A INFLAMA3ГO

A inflamação não é regulada unicamente por fatores que a causem ou a amplifiquem: é cada vez mais evidente que existe outro conjunto de mediadores que funcionam em cada fase para infrarregular a inflamação, verificar o seu progresso e limitar a sua duração e o seu alcance. É o balanço dinâmico entre esses dois sistemas que regula o início e a resolução dos episódios inflamatórios e, quando ele se quebra, pode levar também a uma doença inflamatória ou, em casos extremos, a um fenômeno de tempestade de citocinas. Alguns desses fenômenos são de natureza peptídica e já abordamos as moléculas IL-1ra, TGF-β e IL-10, importantes reguladores negativos da inflamação. Há outros dois sistemas que têm importância, porque fármacos anti-inflamatórios comuns gozam de propriedades.

A *anexina-A1* (Anx-A1) é uma proteína com 37 kDa, produzida por muitas células e especialmente abundante nas células da linha mieloide. Quando liberada, exerce uma ação anti-inflamatória potente, fazendo infrarregulação da ativação celular, da transmigração celular e da liberação de mediadores. Ela atua por meio de um receptor acoplado à proteína G denominado ALX/FPR2, um membro da família dos receptores formil peptídio: o mesmo receptor que liga as lipoxinas anti-inflamatórias (ver Capítulo 18).

O sistema Anx-A1 é significativo porque é ativado por glicocorticoides anti-inflamatórios (ver Capítulo 27), que aumentam a transcrição gênica do Anx-A1 e promovem a sua liberação das células. Curiosamente, as *cromonas* antialérgicas (cromoglicato etc.; ver Capítulo 27) também promovem a liberação dessa proteína das células. Estudos com o gene "*knock-out*" (ou gene inativado) para o Anx-A1 mostraram que essa proteína é importante para refrear a resposta inflamatória e para a sua resolução adequada. Os glicocorticoides anti-inflamatórios não são capazes de desenvolver as suas ações inibitórias sem ele. Uma abordagem dessa área é analisada por Perretti e D'Acquisto (2009).

O sistema da *melanocortina* também desempenha papel importante na regulação da inflamação. Existem cinco receptores de melanocortina acoplados à proteína G, $MC_{1\text{-}5}$. Os ligantes endógenos para esses receptores, tais como o MSH (três tipos), derivam do gene POMC e apresentam várias funções, incluindo a regulação do desenvolvimento do bronzeado, da ereção do pênis e do controle do apetite por meio da ação nos vários receptores MC.

Do ponto de vista da defesa do hospedeiro, o receptor MC_3 é o mais importante. Mais uma vez, os estudos de deleção gênica demonstraram a importância desse receptor em uma variedade de condições inflamatórias. Curiosamente, outro produto do gene POMC, a ACTH foi antigamente usada como agente anti-inflamatório, mas julgava-se que a sua ação fosse secundária à sua capacidade de liberar cortisol endógeno a partir das glândulas adrenais (uma ação do MC_2, ver Capítulo 34). Atualmente, sabe-se que o cortisol é um ligante no receptor MC_3 e é provável que parte da sua atividade se deva a essa ação.

Um trabalho acerca da importância dessa área é realizado por Patel *et al*. (2011).

CONSIDERA3XES FINAIS

Mesmo com a descrição, ainda que superficial, apresentada aqui e no Capítulo 7, deve ser evidente para o leitor que a resposta de defesa do hospedeiro está entre as mais complicadas de todas as respostas fisiológicas. Talvez isso não seja surpreendente, dada a importância central da sua missão para a sobrevivência do organismo. Pela mesma razão, também é compreensível que tantos e vários mediadores orquestrem essa operação. Que a atividade de vários desses mediadores possa ser aparentemente bloqueada em observações experimentais e gerar pouco ou nenhum efeito sobre o início ou o resultado da inflamação, apontando para a redundância de muitos dos sistemas componentes e explicando, pelo menos até certo ponto, porque, até o advento das terapias baseadas em anticorpos (ver Capítulo 27), a nossa capacidade para conter os piores danos causados pela doença inflamatória crônica era muito limitada.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Chung, K.F., 2005. Drugs to suppress cough. Expert. Opin. Invest. Drugs 14, 19–27. (*Revisão útil dos tratamentos da tosse, com uma seção sobre o papel dos antagonistas dos receptores de neurocinina e bradicinina*)

Dinarello, C.A., Simon, A., van der Meer, J.W., 2012. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 633–652. (*Estudo extremamente extenso sobre o papel de IL-1 na doença e os benefícios terapêuticos que podem advir do bloqueio da sua ação. Escrito por pioneiros desta área. Bons diagramas*)

Gerard, C., Rollins, B., 2001. Chemokines and disease. Nat. Immunol. 2, 108–115. (*Discute as doenças associadas à ativação inapropriada da rede de quimiocinas e algumas implicações terapêuticas; descreve como os vírus resistem às respostas imunológicas mimetizando as quimiocinas ou seus receptores*)

Horuk, R., 2001. Chemokine receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 12, 313–335. (*Revisão abrangente que analisa observações recentes de pesquisas sobre os receptores de quimiocinas; descreve as propriedades moleculares, fisiológicas e bioquímicas de cada receptor de quimiocina*)

IUPHAR/BPS. Guide to Pharmacology. www.guidetopharmacology.org/. (*Guia dos alvos farmacológicos e das substâncias que atuam em cada um deles*)

Jaffer, U., Wade, R.G., Gourlay, T., 2010. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. 2, 161–175. (*Resenha de fácil leitura sobre o papel das citocinas no SIRS, incluindo uma boa revisão sobre a biologia das citocinas. Alguns bons diagramas*)

Luster, A.D., 1998. Mechanisms of disease: chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. N. Engl. J. Med. 338, 436–445. (*Excelente revisão; diagramas excepcionais*)

Mackay, C.R., 2001. Chemokines: immunology's high impact factors. Nat. Immunol. 2, 95–101. (*Apresentação clara e elegante do papel das quimiocinas na interação das células endoteliais com os leucócitos, do controle das respostas imunológicas primárias e da interação das células T e B, das células T nas doenças inflamatórias e da subversão viral das respostas imunológicas*)

Maggi, C.A., 1996. Pharmacology of the efferent function of primary sensory neurones. In: Geppetti, P., Holzer, P. (Eds.), Neurogenic Inflammation. CRC Press, London. (*Trabalho valioso. Discute a inflamação neurogênica, a liberação de neuropeptídios pelos nervos sensitivos e os mediadores da inflamação. Discute os agentes que inibem a liberação e a modulação farmacológica da liberação mediada por receptores*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116–122. (*Excelente descrição da interação do sistema imunológico com os vírus*)

Patel, H.B., Montero-Melendez, T., Greco, K.V., Perretti, M., 2011. Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. Front. Immunol. 2, 41–46. (*Estudo sucinto e de fácil leitura sobre o papel das melanocortinas na resolução inflamatória, com ênfase no papel do receptor MC3. Diagramas úteis*)

Pease, J.E., Williams, T.J., 2006. The attraction of chemokines as a target for specific anti-inflammatory therapy. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), S212–S221. (*Revisão muito boa sobre a história da pesquisa sobre quimiocinas, com especial ênfase na sua ação potencial como alvo para fármacos*)

Perretti, M., D'Acquisto, F., 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. Nat. Rev. Immunol. 9, 62–70. (*Explora a função da proteína regulada por glicocorticoides anexina 1 no controle da resolução da inflamação. Fácil leitura e bons diagramas*)

Pisi, G., Olivieri, D., Chetta, A., 2009. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. Inflamm. Allergy Drug Targets 8, 176–181.

Rodi, D., Couture, R., Ongali, B., et al., 2005. Targeting kinin receptors for the treatment of neurological diseases. Curr. Pharm. Des. 11, 1313–1326. (*Uma visão geral da função potencial dos antagonistas dos receptores de cininas nas doenças neurológicas, abordando particularmente aqueles com origem imunológica*)

Schulze, U., Baedeker, M., Chen, Y.T., Greber, D., 2014. R&D productivity: on the comeback trail. Nat. Rev. Drug Discov. 13, 331–332. (*Visão geral interessante do declínio de novos fármacos de pequenas moléculas no mercado em comparação com os bioterapêuticos. Compara a custo-efetividade histórica do processo de descoberta de medicamentos*)

Schulze-Topphoff, U., Prat, A., 2008. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. Int. Immunopharmacol. 8, 155–160. (*Visão geral atualizada desses mediadores, particularmente no que diz respeito ao seu envolvimento na resposta adaptativa*)

Livros

Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M., 2011. Janeway's Immunobiology, eighth ed. Taylor & Francis, London. (*Um livro clássico, agora completamente atualizado e disponível também como e-book. Excelentes diagramas*)

[1] As bactérias são pobres em modificações pós-traducionais; portanto, mais da metade de todos os fármacos proteicos (biofármacos) é gerada usando culturas de células de mamíferos.

[2] No caso do invertebrado *Aplysia*, um precursor proteico contém não menos que 28 cópias do mesmo peptídio curto.

[3] Quando essas grandes sequências de funções desconhecidas foram descobertas no nosso DNA, elas foram denominadas “DNA lixo”, não porque eram lixo, mas arrogantemente porque não as entendíamos. O fato é que o “DNA lixo” é realmente muito importante no controle da função celular e nas doenças etc. Do mesmo modo, com a função desconhecida do “peptídio lixo”, assista ao desenvolvimento para descobrir seu verdadeiro papel.

[4] Trata-se de uma condição séria e dolorosa, na qual as enzimas proteolíticas são liberadas a partir das células pancreáticas danificadas, inciando cascatas que liberam, entre outras substâncias, bradicinina.

[5] É provável que o leitor esperasse que a evolução pudesse ter gerado mais exemplos de antagonistas endógenos de receptores como reguladores fisiológicos, mas, com exceção de IL-1ra, eles são usados apenas como toxinas direcionadas contra outras espécies.

[6] MCP, proteína quimiotáxica de monócitos (*monocyte chemoattractant protein*); RANTES, regulado na ativação, expresso e secretado pela célula T normal (***r**egulated on **a**ctivation **n**ormal **T** cell **e**xpressed and **s**ecreted*). (Não nos culpe!)

Canabinoides 20

CONSIDERA3XES GERAIS

O atual interesse na farmacologia dos canabinoides começou com a descoberta de que o Δ^{9}-tetra-hidrocanabinol (THC) é o princípio ativo principal da **cannabis** e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides específicos – denominados receptores CB – e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos relativos à síntese e à eliminação. Os fármacos que atuam nesse sistema endocanabinoide apresentam um potencial terapêutico considerável. Neste capítulo, o foco será nos canabinoides derivados de plantas, receptores canabinoides, endocanabinoides, funções fisiológicas, mecanismos patológicos, ligantes sintéticos e potenciais aplicações clínicas. Informações mais detalhadas são fornecidas por Ligresti *et al*. (2009) e Pertwee (2014; 2015). A farmacologia dos canabinoides no sistema nervoso central (SNC) é discutida nos Capítulos 40, 49 e 50.

CANABINOIDES DERIVADOS DE PLANTAS E SEUS EFEITOS FARMACOLYGICOS

A *Cannabis sativa,* ou cânhamo, tem sido utilizada por suas propriedades psicoativas por milhares de anos (ver Capítulo 49). Seu uso medicinal era defendido na antiguidade, mas o interesse somente voltou à tona em 1964, com a identificação do Δ^9-*tetra-hidrocanabinol* (THC, Figura 20.1) como o principal componente psicoativo. Os extratos de *cannabis* contêm numerosos compostos relacionados, denominados canabinoides, a maioria dos quais insolúvel em água. Os canabinoides mais abundantes são o THC, seu precursor *canabidiol* e o *canabinol*, um produto de decomposição formado espontaneamente a partir do THC. O canabidiol e o canabinol não contêm as propriedades psicoativas do THC, mas podem apresentar atividade anticonvulsivante (ver Capítulo 46) e induzir o metabolismo hepático de fármacos (ver Capítulo 10).

EFEITOS FARMACOLYGICOS

O THC atua principalmente no SNC, produzindo uma mescla de efeitos psicotomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos mediados centralmente. Os principais efeitos subjetivos em seres humanos consistem em:

- Sensações de relaxamento e bem-estar, similares ao efeito do etanol, mas sem a imprudência e a agressividade associadas. (A insensibilidade ao risco é uma característica importante da intoxicação pelo álcool e é frequentemente um fator nos acidentes automobilísticos. Os usuários de *cannabis* são, em geral, menos propensos a acidentes (apesar de seu desempenho motor ficar prejudicado de maneira semelhante), embora a *cannabis* contribua para um número significante de mortes na estrada a cada ano)
- Impressões de consciência sensorial aguçada, com sons e visões parecendo mais intensos e fantasiosos
- Esses efeitos são similares, mas geralmente menos pronunciados que aqueles produzidos por substâncias psicotomiméticas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD; ver Capítulo 49). Os

indivíduos relatam que o tempo passa de maneira extremamente lenta. As sensações alarmantes e ilusões paranoides sérias que muitas vezes ocorrem com o LSD raramente são experimentadas com a *cannabis*, exceto em altas doses. No entanto, estudos epidemiológicos apoiam uma associação entre o uso “pesado” da *cannabis* na adolescência e o subsequente transtorno psiquiátrico (Rubino *et al*., 2012).

Os efeitos centrais que podem ser diretamente mensurados nos estudos em seres humanos e animais incluem:

- Comprometimento da memória a curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples – as percepções subjetivas de autoconfiança e criatividade aumentada não se refletem no desempenho real
- Prejuízo da coordenação motora (p. ex., desempenho na direção de veículos)
- Catalepsia – adoção de posturas fixas não naturais
- Hipotermia
- Analgesia
- Ação antiemética (ver Capítulo 31)
- Aumento do apetite (ver Capítulo 33).

Os principais efeitos periféricos da *cannabis* são:

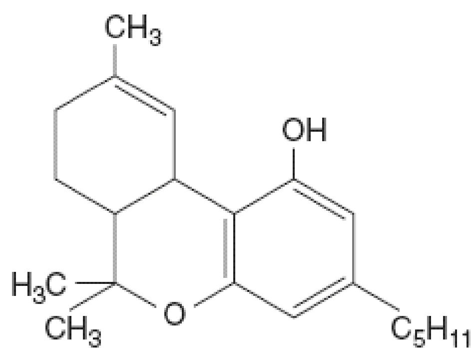
- Taquicardia, que pode ser evitada por fármacos que bloqueiem a transmissão simpática
- Vasodilatação, que é particularmente marcante nos vasos do olho (vasos da esclera e conjuntiva), produzindo um aspecto de congestão sanguínea característico dos fumantes de *cannabis*
- Redução da pressão intraocular
- Broncodilatação.

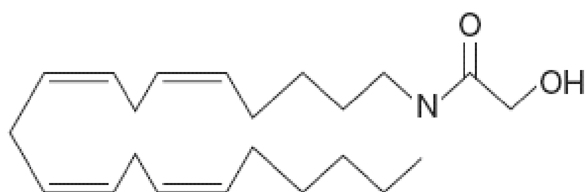
ASPECTOS FARMACOCINЙTICOS

O efeito da *cannabis* ingerida pelo fumo leva cerca de 1 h para se desenvolver completamente e dura por 2 a 3 h. Uma pequena fração do THC é convertida para 11-hidroxi-THC, que é mais ativo que o THC em si e provavelmente contribui para o efeito farmacológico do fumo de *cannabis*, mas a maior parte é convertida em metabólitos inativos que são submetidos a conjugação e recirculação êntero-hepática. Sendo altamente lipofílicos, o THC e seus metabólitos são sequestrados na gordura do organismo, e a eliminação urinária detectável prossegue por várias semanas após uma única dose.

EFEITOS ADVERSOS

Na superdosagem, o THC é relativamente seguro, causando sonolência e confusão, mas não uma depressão respiratória ou cardiovascular que ofereça ameaça à vida. Nesse aspecto, é mais seguro que a maioria das substâncias de uso abusivo, particularmente os opioides e o etanol. Mesmo em baixas doses, o THC e derivados sintéticos como a **nabilona** (licenciada para náuseas e vômitos causados por quimioterapia citotóxica) causam euforia e sonolência, algumas vezes acompanhadas por distorção sensorial e alucinações. Esses efeitos, juntamente com as restrições legais ao uso da *cannabis*,[1] têm impedido a ampliação do uso terapêutico dos canabinoides. No entanto, a recente aprovação regulatória do extrato de *cannabis* administrado por *spray* bucal como complemento do tratamento da espasticidade na esclerose múltipla, em diversos países, pode antecipar uma expansão das potenciais indicações clínicas, e algumas destas estão sendo investigadas.





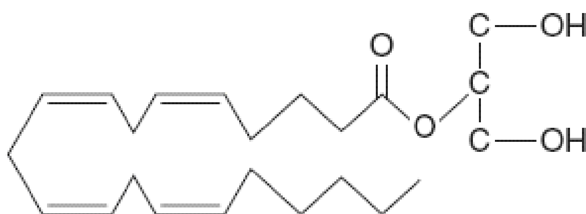


Figura 20.1 **Estruturas do δ⁹-tetra-hidrocanabinol e de dois endo-canabinoides.**

Cannabis 

- O principal componente ativo é o THC, que produz um metabólito 11-hidroxi farmacologicamente ativo
- Os efeitos no SNC incluem tanto efeitos depressores quanto psicotomiméticos
- As experiências subjetivas incluem euforia e sensação de relaxamento, com consciência sensorial aguçada
- Testes objetivos mostram comprometimento de aprendizagem, da memória e do desempenho motor, incluindo capacidade de direção prejudicada
- O THC também mostra atividade analgésica e antiemética; causa ainda catalepsia e hipotermia em testes com animais
- Os efeitos periféricos incluem vasodilatação, redução da pressão intraocular e broncodilatação
- Os canabinoides são menos propensos a causar dependência do que os opioides, a **nicotina** ou o **álcool**; no entanto, podem apresentar efeitos psicológicos a longo prazo.

Em roedores, o THC produz efeitos teratogênicos e mutagênicos, tendo sido relatada em seres humanos uma incidência aumentada de lesões cromossômicas em leucócitos circulantes. Tais lesões não são, contudo, de maneira alguma, exclusivas da *cannabis*, não tendo os estudos epidemiológicos mostrado aumento do risco de malformações fetais ou de câncer entre usuários de *cannabis*.

TOLERBNCIA E DEPENDKNCIA

A tolerância à *cannabis* e a dependência física ocorrem apenas em um grau menor e, principalmente, em usuários persistentes. Os sintomas da abstinência são similares aos da supressão de etanol ou opioides, como náuseas, agitação, irritabilidade, confusão, taquicardia e sudorese, mas são relativamente suaves e não causam ânsia compulsiva de consumir a substância. A dependência psicológica de fato ocorre com a *cannabis*, mas

compele menos que as principais substâncias de uso abusivo (ver Capítulo 50), embora a dependência esteja aumentada em paralelo com o uso de material mais potente (Maldonado *et al*., 2011).

RECEPTORES CANABINOIDES

Originalmente, concebeu-se que os canabinoides, sendo altamente lipossolúveis, atuariam de forma similar aos anestésicos gerais. Todavia, em 1988, demonstrou-se uma ligação saturável de alta afinidade de um canabinoide marcado com trítio em membranas preparadas a partir de homogeneizados de cérebro de rato, o que levou à identificação de receptores canabinoides específicos no cérebro. Estes são atualmente denominados receptores CB_1, para distingui-los dos receptores CB_2, subsequentemente identificados em tecidos periféricos. Os receptores canabinoides são membros típicos da família dos receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 3). Os receptores CB_1 são vinculados, via $G_{i/o}$, à inibição de adenilato ciclase e de canais de cálcio operados por voltagem, e à ativação de canais de potássio retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK; do inglês, *Gprotein-sensitive inwardly rectifying potassium channels*), causando hiperpolarização da membrana (Figura 20.2). Esses efeitos são similares aos mediados por receptores opioides (ver Capítulo 43). Os receptores CB_1 estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas e inibem a liberação de transmissor pelas terminações pré-sinápticas, que é causada pela despolarização e pela entrada de cálcio (Ca^{2+}) (ver Capítulo 4). Os receptores CB também influenciam a expressão gênica tanto diretamente, pela ativação da proteinoquinase ativada por mitógenos, quanto indiretamente, pela redução da atividade da proteinoquinase A, em consequência da atividade reduzida de adenilato ciclase (ver Capítulo 3).

Os receptores CB_1 são abundantes no cérebro, em número semelhante ao dos receptores do glutamato e GABA – os principais neurotransmissores centrais, excitatório e inibitório, respectivamente (ver Capítulo 39). Eles não estão homogeneamente distribuídos, mas concentrados no hipocampo (importante para os efeitos dos canabinoides sobre a memória), cerebelo (importante para a perda de coordenação), hipotálamo (importante no

controle do apetite e da temperatura corporal; ver Capítulo 33 e mais adiante neste capítulo), substância negra, vias dopaminérgicas mesolímbicas que foram implicadas na "recompensa" psicológica (ver Capítulo 50) e em áreas de associação do córtex cerebral. Existe uma relativa escassez de receptores CB_1 no tronco encefálico, consistente com o fato de não haver depressão grave da função respiratória ou cardiovascular com os canabinoides. Em nível celular, os receptores CB_1 estão localizados pré-sinapticamente e inibem a liberação de transmissores, conforme descrito na Figura 20.2. Assim como os opioides, eles podem, contudo, aumentar a atividade de algumas vias neuronais pela inibição de conexões inibitórias, incluindo interneurônios GABAérgicos no hipocampo e na amígdala.

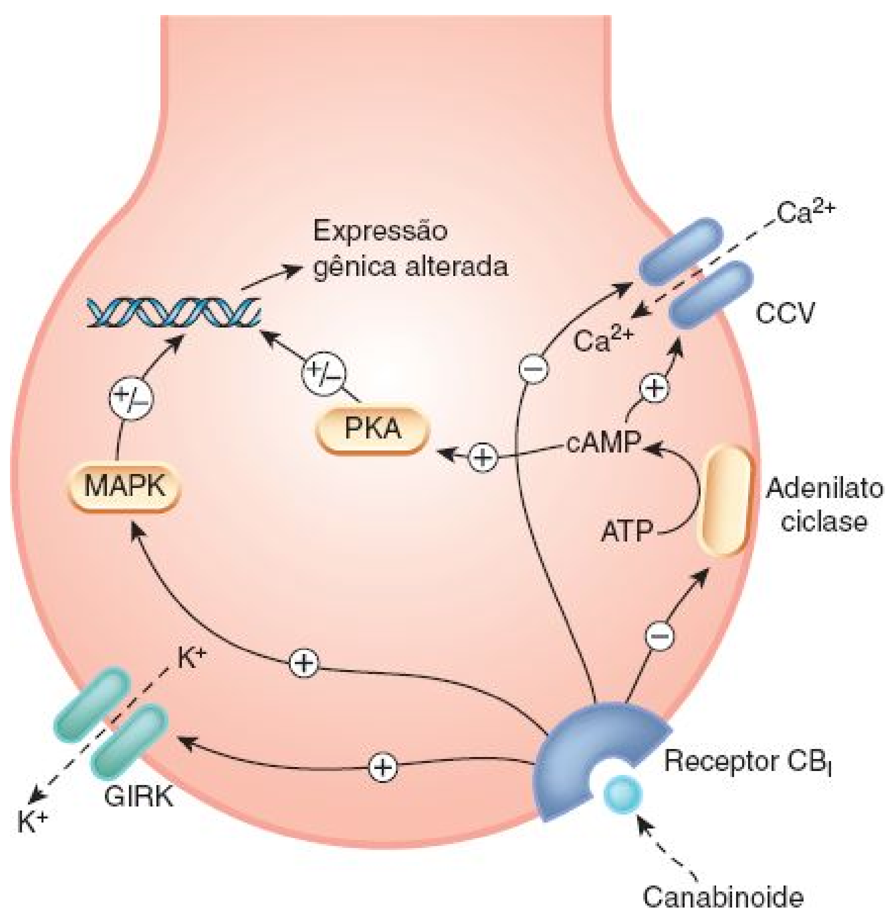


Figura 20.2 **Ações celulares dos canabinoides.** A ativação do receptor CB_1 impede a liberação de neurotransmissor via inibição da entrada de Ca^{2+} e hiperpolarização em função da ativação dos

canais de potássio. Ocorre também alteração da expressão gênica. *GIRK*, canal de potássio sensível à proteína G; *MAPK*, proteinoquinase ativada por mitógenos; *PKA*, proteinoquinase A; *CCV*, canal de cálcio controlado por voltagem. (Redesenhada de Devane *et al.*, 1992.)

Além de sua bem identificada localização no SNC, os receptores CB_1 também são expressos em tecidos periféricos, incluindo células endoteliais, adipócitos e nervos periféricos. Os canabinoides promovem lipogênese por meio de ativação dos receptores CB_1, uma ação que pode contribuir para o seu efeito sobre o peso corporal (DiPatrizio e Piomele, 2012).

O receptor CB_2 contém apenas cerca de 45% de homologia de aminoácidos com o CB_1 e está localizado principalmente no tecido linfoide (baço, tonsilas e timo, bem como linfócitos e monócitos circulantes e mastócitos dos tecidos). Os receptores CB_2 também estão presentes na micróglia – células imunológicas do SNC que, quando ativadas, contribuem para a dor crônica (ver Capítulo 38). A localização de receptores CB_2 nas células do sistema imunológico era inesperada, mas pode responder pelos efeitos inibitórios da *cannabis* sobre a função imunológica. Os receptores CB_2 diferem dos receptores CB_1 em relação à sua responsividade aos ligantes canabinoides (Tabela 20.1). Eles estão vinculados via $G_{i/o}$ a adenilato ciclase, canais GIRK e proteinoquinase ativada por mitógenos similarmente aos receptores CB_1, mas não aos canais de cálcio operados por voltagem (que não são expressos em células imunológicas). Até o momento, pouco se conhece sobre sua função. Eles estão presentes em lesões ateroscleróticas (ver Capítulo 24), e os agonistas do CB_2 têm efeitos potencialmente antiateroscleróticos nos macrófagos e células espumosas (Chiurchiu *et al*., 2014).

Tabela 20.1 **Endocanabinoides definidos e possíveis.**

Endocanabinoide	Seletividade
Endocanabinoides definidos	

Anandamida	$CB_1 > CB_2$
2-Araquidonoil glicerol	$CB_1 = CB_2$
Candidatos endocanabinoides menos bem estabelecidos	
Virodamina	$CB_2 > CB_1$
Noladina	$CB_1 >> CB_2$
N-Araquidonoil dopamina	$CB_1 >> CB_2$

Alguns endocanabinoides conseguem, de modo sur-preendente,[2] ligar-se a locais ao lado citoplasmático dos potenciais canais de receptores transitórios (canais TRP), ativando esses receptores ionotrópicos e, assim, estimulando as terminações nervosas nociceptivas (ver Capítulo 43). Outros receptores acoplados à proteína G, não identificados até o momento, também estão envolvidos, pois os canabinoides exibem ações analgésicas e ativam proteínas G no cérebro de camundongos "*knock-out*" para CB_1, apesar da ausência de receptores CB_1.

ENDOCANABINOIDES

A descoberta de receptores canabinoides específicos levou à busca de mediadores endógenos. O primeiro sucesso foi registrado por uma equipe que avaliou frações de extratos de cérebro de porco quanto à capacidade de deslocar um ligante radiomarcado de receptor canabinoide (Devane *et al*., 1992). Isso levou à purificação da N-*araquidoniletanolamida*, um mediador eicosanoide (ver Capítulo 18), cuja estrutura é mostrada na Figura 20.1, e batizada como *anandamida*.[3] A anandamida não só deslocou o canabinoide marcado das membranas sinaptossômicas no ensaio de ligação (*binding*), como também inibiu contrações evocadas eletricamente no canal deferente de camundongos, um bioensaio para canabinoides psicotrópicos (Figura 20.3). Poucos anos depois, foi identificado um segundo endocanabinoide, o 2-*araquidonoil glicerol* (2-AG, ver Figura 20.1) e, mais recentemente, foram adicionados à lista pelo menos três novos candidatos endocanabinoides –

todos derivados do ácido araquidônico – com seletividades distintas para os receptores CB_1/CB_2 (ver Tabela 20.1). Os endocanabinoides são produzidos "sob demanda", à semelhança dos eicosanoides (ver Capítulo 19), em vez de serem pré-sintetizados e armazenados para liberação quando necessário.

BIOSSHNTESE DOS ENDOCANABINOIDES

A Figura 20.4 resume a biossíntese da anandamida e do 2-AG. Um relato mais completo da biossíntese e da degradação foi realizado por Di Marzo (2008).

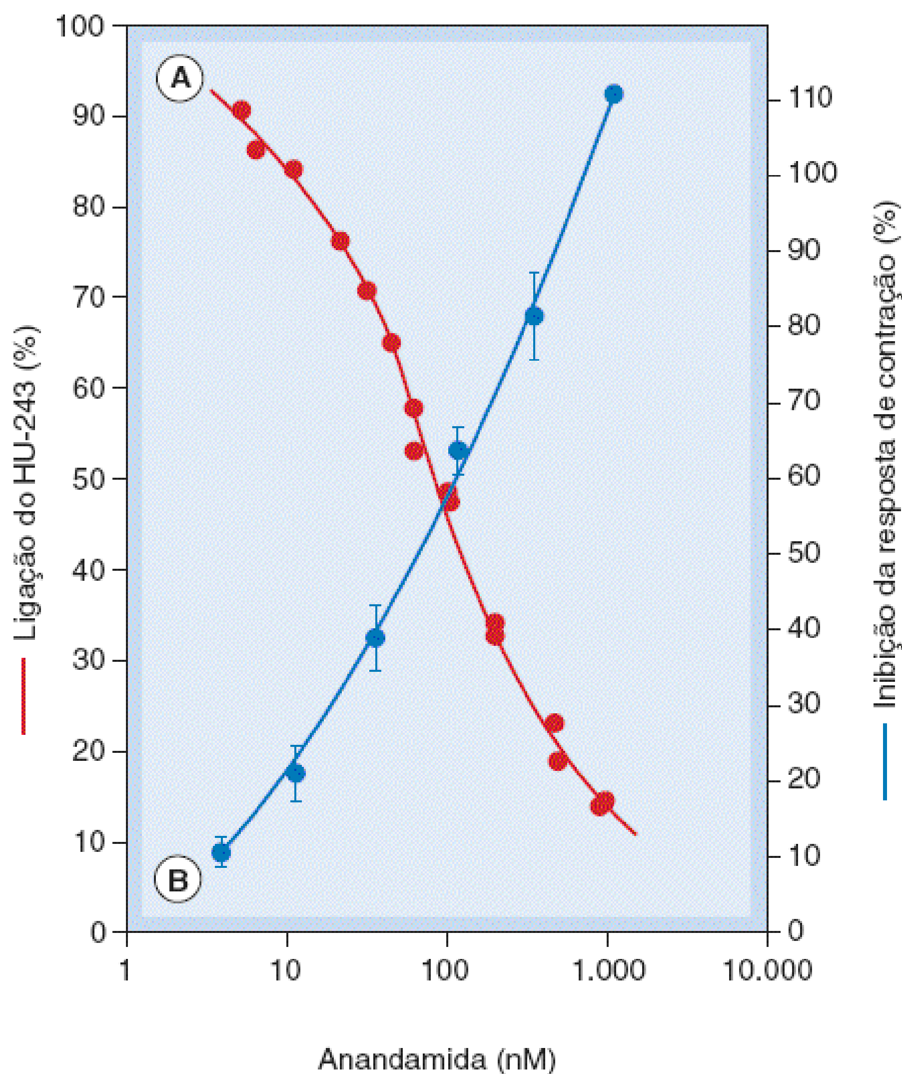


Figura 20.3 **Anandamida como um endocanabinoide.** A anandamida é um canabinoide endógeno. **A.** Inibição competitiva da

ligação do HU-243 tritiado (um ligante de receptor canabinoide) a membranas sinaptossômicas de cérebro de rato pela anandamida natural (*círculos vermelhos, ordenados à esquerda*). **B.** Inibição da resposta de contração do ducto deferente (um bioensaio para canabinoides) pela anandamida natural (*símbolos azuis, ordenados à direita*). Observe a similaridade entre a ligação e a bioatividade. (Redesenhada de Devane *et al*., 1992.)

▼ A anandamida é formada por uma fosfolipase D (PLD) distinta, seletiva para a *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE; do inglês, *N-acyl-phosphatidylethanolamine*), mas com uma baixa afinidade por outros fosfolipídios de membrana, sendo conhecida como NAPE-PLD. Esta enzima é uma zinco-metalo-hidrolase estimulada pelo Ca^{2+} e também por poliaminas. Procuram-se inibidores seletivos para a NAPE-PLD. Os precursores são produzidos por uma transacilase não caracterizada até o momento, mas sensível ao Ca^{2+}, que transfere um grupamento acil da posição *sn*-1 dos fosfolipídios para o átomo de nitrogênio da fosfatidiletanolamina.

O 2-AG é também produzido pela hidrólise de precursores derivados do metabolismo fosfolipídico. As enzimas-chave são duas diacilglicerol lipases *sn*-1-seletivas (DAGL-α e DAGL-β), que pertencem à família das serino-lipases. Ambas as enzimas, assim como a NAPE-PLD, são sensíveis ao Ca^{2+}, o que é coerente com a atividade do Ca^{2+} intracelular agindo como estímulo fisiológico para a síntese de endocanabinoides. As DAGL estão localizadas em axônios e terminações axônicas pré-sinápticas durante o desenvolvimento, mas localizam-se pós-sinapticamente em dendritos e corpos celulares de neurônios adultos, em conformidade com o papel do 2-AG no crescimento neuronal e com o papel de mediador retrógrado (p. 257) no cérebro adulto.

Até o momento, pouco se conhece sobre a biossíntese dos mais recentes candidatos endocanabinoides noladina, virodamina e *N*-araquidonoil-dopamina. É possível a existência de interconversão não enzimática, pH-dependente, entre virodamina e anandamida, o que poderia resultar em uma alternância entre as respostas mediadas por CB_2 e CB_1 (ver Tabela 20.1).

TÉRMINO DO SINAL ENDOCANABINOIDE

Os endocanabinoides são rapidamente captados do espaço extracelular. Sendo lipossolúveis, difundem-se através das membranas plasmáticas a favor do gradiente de concentração. Há também evidências de um mecanismo de transporte facilitado, saturável, dependente da temperatura, para a anandamida e o 2-AG, denominado "transportador de membrana de endocanabinoide", para o qual já foram desenvolvidos inibidores seletivos da captação (p. ex., UCM-707). As vias do metabolismo dos canabinoides estão resumidas na Figura 20.4. A enzima-chave para o metabolismo da anandamida é uma serina hidrolase microssômica conhecida como ácido graxo amida hidrolase (FAAH; do inglês, *fatty acid amide hydrolase*). A FAAH converte a anandamida em ácido araquidônico mais etanolamina e também hidrolisa o 2-AG, produzindo ácido araquidônico e glicerol.

Figura 20.4 **Biossíntese e inativação dos endocanabinoides.** *2-AG*, 2-araquidonoil glicerol; *A*, ácido araquidônico; *DAGL*, diacilglicerol lipase; *E*, etanolamina; *TEM*, transportador endocanabinoide de membrana; *FAAH*, ácido graxo amida hidrolase; *G*, glicerol; *GFL*, glicerofosfolipídio; *MAGL*, monoacil glicerol lipase; *NAPE*, *N*-acil-fosfatidiletanolamina; *NAPE-PLD*, fosfolipase D específica da *N*-acil-fosfatidiletanolamina; *NAT*, *N*-acil-transferase; *FE*, fosfatidiletanolamina; *FLC*, fosfolipase C.

O fenótipo de camundongos "*knock-out*" para FAAH fornece alguns indícios da fisiologia dos endocanabinoides; tais camundongos apresentam maior conteúdo de anandamida cerebral e um aumentado limiar de dor. Inibidores seletivos da FAAH[4] contêm propriedades analgésicas e ansiolíticas em camundongos (o Capítulo 45 explica como os medicamentos são testados em roedores com relação a propriedades ansiolíticas). Ao contrário da anandamida, o conteúdo de 2-AG no cérebro não aumenta em animais "*knock-out*" para FAAH, indicando a provável importância de outra rota do metabolismo do 2-AG. Outras possíveis rotas do metabolismo incluem esterificação, acilação e oxidação pela ciclo-oxigenase 2, originando prostaglandina-etanolamidas ("prostamidas"), ou pela 12 ou 15-lipo-oxigenase (ver Capítulo 18).

MECANISMOS FISIOLYGICOS

Os estímulos que liberam endocanabinoides, levando à ativação dos receptores CB_1, e seu vínculo com eventos posteriores, incluindo efeitos comportamentais ou psicológicos, não estão completamente definidos. A concentração aumentada de Ca^{2+} intracelular é, provavelmente, um importante gatilho celular porque, como mencionado na página 256, o Ca^{2+} ativa a NAPE-PLD e outras enzimas envolvidas na biossíntese de endocanabinoides.

A ativação dos receptores CB está envolvida em um fenômeno conhecido como *supressão da inibição induzida por despolarização* (DSI; do inglês, *depolarisation-induced suppression of inhibition*). A DSI ocorre em células piramidais do hipocampo; quando estas são despolarizadas por um estímulo excitatório, ocorre supressão do estímulo inibitório mediado pelo GABA para as células piramidais, gerando um fluxo retrógrado de informações da célula piramidal despolarizada para os axônios inibitórios que terminam nesta. Tal fluxo reverso de informações da célula pós-sináptica para a célula pré-sináptica é uma característica de outros casos de plasticidade neuronal, tais como a "sonação temporal" (*wind-up*) nas vias nociceptivas (ver Figura 43.2) e a potencialização a longo prazo no hipocampo (ver Figura 39.7). A DSI é bloqueada pelo antagonista CB_1 rimonabanto. A localização pré-sináptica dos receptores CB_1 e as distribuições celulares das enzimas DAGL e monoacil glicerol lipase (MAGL) (ver Figura 20.4) compatibilizam-se bem com a ideia de que o endocanabinoide 2-AG poderia ser um mensageiro "retrógrado" na DSI (ver Figura 40.7).

As ações neuromoduladoras dos endocanabinoides poderiam influenciar uma ampla gama de atividades fisiológicas, incluindo a nocicepção e as funções cardiovascular, respiratória e gastrintestinal. Acredita-se que as interações dos endocanabinoides com hormônios hipotalâmicos influenciem a ingestão de alimentos e a função reprodutiva. Os modelos de camundongos "*knock-out*" para os receptores CB apoiam a proposta de papéis importantes e balanceados da sinalização endocanabinoide na fertilidade em homens e mulheres, e essa sinalização está implicada em espermatogênese, fertilização, desenvolvimento pré-implantação do embrião recém-formado e crescimento durante a implantação e pós-implantação do embrião (Battista *et*

al., 2012). Os efeitos dos endocanabinoides sobre a ingestão de alimentos são de particular interesse, devido à importância da obesidade (ver Capítulo 33).

Sistema endocanabinoide 

- Os receptores canabinoides (CB_1, CB_2) são acoplados à proteína G ($G_{i/o}$)
- A ativação de CB_1 inibe a adenilato ciclase e os canais de cálcio, e ativa canais de potássio, inibindo a transmissão sináptica
- O receptor CB_2 é expresso em células do sistema imunológico e sua expressão também é regulada positivamente no SNC em algumas condições patológicas
- Agonistas e antagonistas seletivos foram desenvolvidos
- Os ligantes endógenos para os receptores CB são conhecidos como endocanabinoides. São chamados de mediadores eicosanoides (ver Capítulo 18)
- Os endocanabinoides mais bem estabelecidos são a anandamida e o 2-AG com muitas funções, dentre as quais atuação como mediadores "retrógrados", passando informações dos neurônios pos-sinapticos para os pre-sinapticos
- A principal enzima que inativa a anandamida é a FAAH
- Um suposto "transportador endocanabinoide de membrana" pode transportar canabinoides a partir de neurônios pos-sinapticos, em que são sintetizados, para a fenda sináptica, em que têm acesso aos receptores CB_1 pre-sinapticos, e para o interior dos terminais pre-sinapticos, em que o 2-AG é metabolizado
- Camundongos "*knock-out*" para FAAH apresentam conteúdo cerebral aumentado de anandamida e maior limiar de dor; inibidores seletivos da FAAH têm propriedades analgésicas e ansiolíticas, o que vincula os endocanabinoides com nocicepção e ansiedade. Um desses medicamentos causou lesão catastrófica no SNC em voluntários humanos saudáveis por motivos desconhecidos.

ENVOLVIMENTO PATOLYGICO

Há evidências, tanto em animais experimentais quanto em tecidos humanos, de que a sinalização endocanabinoide esteja alterada em várias doenças neurodegenerativas (ver Capítulo 41). Outras doenças em que têm sido verificadas anomalias da sinalização canabinoide em tecidos humanos, bem como em modelos experimentais, incluem choque hipotensivo (tanto hemorrágico quanto séptico; ver Capítulo 23), cirrose avançada do fígado (em que há evidências de que a vasodilatação é mediada por endocanabinoides atuando em receptores CB_1 vasculares – ver Bátkai *et al*., 2001), aborto (Battista *et al*., 2012) e neoplasias malignas. Parece provável que, em alguns distúrbios, a atividade endocanabinoide constitui um mecanismo compensatório que limita a progressão da doença ou a manifestação dos sintomas, ao passo que, em outras, ela pode ser um "excesso de coisa boa" e em realidade contribui para a progressão da doença. Consequentemente, pode haver um lugar na terapêutica para medicamentos que potencializem ou inibam o sistema canabinoide (para uma discussão mais completa, ver Pertwee, 2015).

CANABINOIDES SINTЙTICOS

Os agonistas de receptores canabinoides foram desenvolvidos nos anos 1970 na expectativa de que eles se provassem úteis analgésicos não opioides/não AINE (anti-inflamatórios não esteroide) (ver Capítulos 43 e 27, respectivamente, sobre as limitações dos opioides e dos AINE), mas efeitos adversos, particularmente sedação e prejuízo da memória, eram problemáticos. Não obstante, um desses fármacos, a **nabilona**, é às vezes utilizado clinicamente para as náuseas e vômitos causados pela quimioterapia citotóxica, caso os pacientes não respondam aos antieméticos convencionais (ver Capítulo 31). Além disso, os agonistas canabinoides sintéticos (p. ex., *spice*, *K2, jungle juice, code red*, entre outras denominações pelas quais são conhecidas no comércio ilegal) vinham sendo usados para "viagens legais" de modo permitido por lei.[5] Foram introduzidas mais de 20 dessas substâncias no Reino Unido, de 2012 a 2013, em uma tentativa de contornar a lei da posse de *cannabis*. A clonagem dos receptores CB_2 e a sua ausência em células neuronais cerebrais normais levaram à

síntese de agonistas CB_2 seletivos, na expectativa de que estes não apresentassem os efeitos adversos relacionados ao SNC dos canabinoides de plantas. Vários desses fármacos estão sendo investigados quanto ao possível uso na dor inflamatória e neuropática.

O primeiro antagonista seletivo do receptor CB_1, o **rimonabanto**, também possui propriedades de agonista inverso em alguns sistemas. Foi licenciado na Europa para o tratamento da obesidade e havia expectativas de que ajudasse a promover a abstinência do tabaco, mas foi retirado por ter causado problemas psiquiátricos, incluindo depressão. Inibidores sintéticos da captação e/ou do metabolismo dos endocanabinoides têm apresentado efeitos potencialmente úteis em modelos animais de dor, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, ansiedade e diarreia.

Além dos receptores CB_1 centrais, os receptores CB_1 dos hepatócitos também estão implicados na obesidade e na doença hepática gordurosa não alcoólica, e a pesquisa sobre antagonistas periféricos seletivos continua (Klumpers *et al*., 2013).

APLICA3XES CLHNICAS

Os usos clínicos dos medicamentos que atuam no sistema canabinoide permanecem controversos, mas tanto no Reino Unido quanto nos EUA os canabinoides têm sido utilizados como antieméticos e para favorecer o ganho de peso em pacientes com doenças crônicas, como HIV-AIDS e neoplasias malignas. O extrato de *cannabis* (**sativex**) é usado para tratar a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla (Borgelt *et al*., 2013). Os eventos adversos foram geralmente suaves nas doses usadas – ver UK MS Research Group (2003). Os endocanabinoides foram implicados em choque e hipotensão na doença hepática (Malinowska *et al*., 2008) e a modulação desse sistema é um alvo terapêutico em potencial. Outros potenciais e usos clínicos são fornecidos no boxe clínico a seguir.

Usos clínicos potenciais e reais dos agonistas e antagonistas canabinoides



O extrato de *cannabis* está licenciado como adjuvante para especialistas no tratamento da espasticidade na esclerose múltipla, e os agonistas e antagonistas canabinoides estão sendo submetidos à avaliação para uma ampla gama de possíveis indicações, incluindo:

- Agonistas:
  - Náuseas/vômitos associados à quimioterapia do câncer
  - Câncer e AIDS (para reduzir a perda de peso)
  - Dor neuropática
  - Traumatismo craniano
  - Glaucoma
  - Síndrome de Tourette (para reduzir os tiques – movimentos involuntários rápidos que são uma característica desta doença)
  - Doença de Parkinson (para reduzir os movimentos involuntários causados por efeito adverso da **levodopa**; ver Capítulo 41)
  - Convulsões
- Antagonistas:
  - Obesidade
  - Dependência de tabaco
  - Dependência de drogas
  - Alcoolismo.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura geral

Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D., 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol. Rev. 83, 1017–1066. (*Descrição da distribuição anatômica do receptor do canabinoide neuronal* CB_1 *e discussão das possíveis*

funções dos endocanabinoides como moléculas de sinalização sináptica retrógrada em relação à plasticidade sináptica e aos padrões de atividade em rede)

Ligresti, A., de Petrocellis, L., di Marzo, V., 2016. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. Physiol. Rev. 96, 1593–1659. (*Revisa a farmacologia dos principais fitocanabinoides e os papéis fisiológicos e patológicos do sistema endocanabinoide nas células, tecidos e órgãos dos mamíferos*)

Pertwee, R.G. (Ed.), 2014. Handbook of Cannabis (Handbooks of Psychopharmacology). Oxford University Press. (*Excelente livro sobre* cannabis)

Pertwee, R.G. (Ed.), 2015. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions (Handbook of Experimental Pharmacology). Springer International Publications, Switzerland. (*Excelente livro sobre farmacologia endocanabinoide*)

Aspectos específicos

Bátkai, S., Járai, Z., Wagner, J.A., et al., 2001. Endocannabinoids acting at vascular CB_1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. Nat. Med. 7, 827–832. (*Ratos com cirrose apresentam pressão arterial baixa, que é elevada por um antagonista dos receptores CB_1. Comparados com fígados-controle não cirróticos, nos fígados cirróticos humanos, houve aumento de três vezes no número de receptores CB_1 em células endoteliais vasculares isoladas*)

Battista, N., Meccariello, R., Cobellis, G., 2012. The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis. Mol. Cell. Endocrinol. 355, 1–14. (*Revisa as ações dos endocanabinoides nos principais eventos reprodutivos masculinos e femininos*)

Benyo, Z., Ruisanchez, E., Leszl-Ishiguro, M., 2016. Endocannabinoids in cerebrovascular regulation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 310, H785–H801. (*Revisa as formas complexas em que o sistema endocanabinoide modula a regulação da circulação cerebral*)

Borgelt, L.M., Franson, K.L., Nussbaum, A.M., Wang, G.S., 2013. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacotherapy 33, 195–209.

Chiurchiu, V., Lanuti, M., Catanzaro, G., et al., 2014. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. Atherosclerosis 233, 55–63. (*Um sistema endocanabinoide totalmente ativo está presente em macrófagos humanos e células espumosas. A ativação seletiva de CB2R reduz o acúmulo de oxLDL dependente de CD36 e modula a produção de citocinas inflamatórias*)

Devane, W.A., Hanu, L., Breurer, A., et al., 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258, 1946–1949.

(*Identificação de uma araquidoniletanolamida, extraída do cérebro de suínos, por métodos químicos e biológicos, como um ligante natural para o receptor de canabinoides; os autores denominaram-na anandamida*)

Di Marzo, V., 2008. Endocannabinoids: synthesis and degradation. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 160, 1–24. (*Revisa o conhecimento atual.*)

Di Marzo, V., Petrosino, S., 2007. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. Curr. Opin. Lipidol. 18, 129–140. (*Distúrbios gastrintestinais, inflamação, neurodegeneração*)

DiPatrizio, N.V., Piomele, D., 2012. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. Trends Neurosci. 35, 403–411. (*Os endocanabinoides aumentam a ingestão de energia e diminuem o dispêndio de energia por meio do controle da atividade das vias neurais periférica e central envolvidas no processamento sensitivo e hedônico dos alimentos doces e gordurosos, bem como no armazenamento do seu conteúdo energético para uso futuro*)

Karst, M., Salim, K., Burstein, S., et al., 2003. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. A randomized controlled trial. JAMA 290, 1757–1762. (*O CT-3, um canabinoide potente, produz efeitos antialodínicos e analgésicos acentuados em animais. Em um estudo preliminar, cruzado e aleatório que envolveu 21 pacientes com dor neuropática crônica, o CT-3 foi eficaz em reduzir a dor neuropática crônica quando comparado com um placebo*)

Klumpers, L.E., Fridberg, M., de Kam, M.L., et al., 2013. Peripheral selectivity of the novel cannabinoid receptor antagonist TM38837 in healthy subjects. Br. J. Clin. Pharmacol. 76, 846–857.

Maldonado, R., Berrendero, F., Ozaita, A., et al., 2011. Neurochemical basis of cannabis addiction. Neuroscience 181, 1–17. (*Descreve os métodos experimentais agora disponíveis para estudar as respostas farmacológicas dos canabinoides relacionadas aos seus efeitos aditivos e a contribuição específica de diferentes sistemas neuroquímicos na dependência de cannabis*)

Malinowska, B., Lupinski, S., Godlewski, G., et al., 2008. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. J. Physiol. Pharmacol. 59, 91–107.

Rubino, T., Zamberletti, E., Parolaro, D., 2012. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. J. Psychopharmacol. (Oxford) 26, SI177–SI188. (*Dados disponíveis apoiam a hipótese de que o uso "pesado" de* cannabis *na adolescência aumenta o risco de desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos*)

Steffens, S., 2005. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. Nature 434, 782–786. (*A administração oral de THC [1 mg/kg/dia] inibe a aterosclerose em um modelo de camundongo através da ação*

nos receptores CB_2. Ver também "News and Views", p. 708 do mesmo tópico, para comentários de Roth, M.D.)

Taber, K.H., Hurley, R.A., 2009. Endocannabinoids: stress, anxiety and fear. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 21, 108–113. (*Revisão sucinta do envolvimento do sistema endocanabinoide na função cerebral e aplicações terapêuticas potenciais no tratamento de humor/ansiedade, doença degenerativa e lesão cerebral*)

UK MS Research Group, 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 362, 1517–1526. (*Ensaio aleatório e controlado com placebo que envolveu 667 pacientes com esclerose múltipla estável e espasticidade muscular. A duração do ensaio foi de 15 semanas. O THC e o extrato de* cannabis *não provocaram efeito terapêutico sobre o desfecho primário da espasticidade avaliada com uma escala de pontuação padrão, mas houve melhora na espasticidade e na dor relatadas pelos pacientes, fato que poderia ser clinicamente útil*)

van Esbroeck, A.C.M., Janssen, A.P.A., Cognetta, A.B., III, et al., 2017. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. Science 356, 1084–1087. (*O BIA 10-2474 inibe várias lipases que não são alvo de um inibidor FAAH mais seletivo e altera as redes lipídicas em neurônios corticais humanos, sugerindo que inibidores promíscuos da lipase têm o potencial de causar desregulação metabólica no sistema nervoso, possivelmente levando em consideração os sérios efeitos adversos causados pelo BIA 10-2474*)

Van Gaal, L.F., Rissanen, A.M., Scheen, A.J., et al. for the RIO-Europe Study Group, 2005. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 365, 1389–1397. (*Um total de 1.507 pacientes com excesso de peso foi tratado com 5 ou 20 mg de rimonabanto ou placebo, diariamente, durante 1 ano, além de receber aconselhamento nutricional: houve diminuição significativa de peso relacionada com a dose e melhora dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes tratados de modo ativo; os efeitos adversos foram leves, mas o trabalho subsequente demonstrou que a depressão é um efeito adverso importante, e o fármaco foi suspenso*)

[1] As restrições legais ao uso pessoal de *cannabis* nos EUA foram minimizadas em alguns estados, sendo uma questão em evolução.

[2] Surpreendente, porque a capsaicina, o princípio ativo de pimentas, causa intensa dor em queimação por via da ativação desses receptores, enquanto o endocanabinoide anandamida está associado ao prazer, ou até mesmo à felicidade… portanto, provavelmente não tão surpreendente assim!

[3] De origem de uma palavra do sânscrito, que significa "felicidade" + amida.

[4] Vários desses medicamentos foram administrados em seres humanos, mas nenhum progrediu no desenvolvimento. Um desses fármacos, o BIA 10-2474, causou danos graves e repentinos ao SNC durante um ensaio envolvendo dosagem repetida de voluntários saudáveis em Rennes, França. O BIA 10-2474 é menos seletivo do que outro inibidor da FAAH, que foi inócuo em ensaios anteriores, inibindo várias lipases que não são alvo do fármaco mais seletivo. Isso sugere que inibidores promíscuos da lipase podem causar desregulação metabólica no sistema nervoso devido à toxicidade fora de alvo (van Esbroeck *et al*., 2017).

[5] Observe que no passado, a expressão: "viagens legais" são todas ilegais agora – pelo menos no Reino Unido.

21 Óxido Nítrico e Mediadores Relacionados

CONSIDERA3XES GERAIS

O óxido nítrico (NO) é um mediador universal que apresenta diversas funções. É gerado a partir da L-arginina pela óxido nítrico sintase (NOS), uma enzima que aparece nas isoformas endotelial, neuronal e induzível. Este capítulo descreve os aspectos gerais do NO, especialmente sua biossíntese, degradação e efeitos. Serão discutidas evidências de que ele pode atuar como um mediador circulante, bem como um mediador local, e concluiremos com breves considerações sobre o potencial terapêutico dos fármacos que atuam na via L-arginina/NO. Outros mediadores gasosos (monóxido de carbono [CO], sulfeto de hidrogênio [H_2S])[1] são descritos de forma breve: enquanto ainda não foram produzidos fármacos terapêuticos, as suas vias são alvos farmacológicos tentadores.

INTRODU3ГO

O NO é um radical livre gasoso formado na atmosfera durante tempestades com relâmpagos. De modo menos dramático, porém com consequências biológicas de longo alcance, forma-se também por meio de uma reação catalisada enzimaticamente entre o oxigênio molecular e a L-arginina. A convergência de várias linhas de pesquisa levou ao reconhecimento de que o NO constitui uma molécula sinalizadora fundamental nos sistemas cardiovascular e nervoso e apresenta função nas defesas do hospedeiro.

Uma função fisiológica do NO foi descoberta quando a biossíntese desse gás demonstrou o *fator de relaxamento derivado do endotélio* descrito por Furchgott e Zawadzki (1980) (Figuras 21.1 e 21.2). O NO é o ativador endógeno da guanilato ciclase solúvel (GCs), que leva à formação de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), um importante "segundo mensageiro" (ver Capítulo 3) em muitas células, incluindo neurônios, músculo liso, monócitos e plaquetas. O nitrogênio e o oxigênio são vizinhos na tabela periódica, e o NO compartilha várias propriedades com o O_2, em particular uma alta afinidade pelo heme e outros grupos ferro-enxofre. Essa propriedade é importante para a ativação da GC, que contém um grupo heme, para a inativação do NO pela hemoglobina e para a regulação da difusão do NO das células endoteliais (que expressam a cadeia alfa da hemoglobina) para o músculo liso vascular.

O papel do NO em contextos específicos é descrito em outros capítulos: no endotélio, no Capítulo 23; no sistema nervoso autônomo (ver Capítulo 13) e como transmissor químico e mediador da excitotoxicidade no sistema nervoso central (SNC), nos Capítulos 38 a 40. Os usos terapêuticos dos nitratos orgânicos e do nitroprussiato (doadores de NO) são descritos nos Capítulos 22 e 23.

BIOSSHNTESE DO YXIDO NHTRICO E SEU CONTROLE

As enzimas NOS são fundamentais no controle da biossíntese do NO. Existem três isoformas conhecidas: uma forma *induzível* (iNOS ou NOS2; expressa em macrófagos e células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, células musculares lisas de vasos e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos, tais como microrganismos invasores) e duas formas *constitutivas*, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS ou NOS3)[2] e em neurônios (nNOS ou NOS1).[3] As enzimas constitutivas geram pequenas quantidades de NO, enquanto a NOS2 produz muito mais por causa de sua alta atividade e de sua abundância em estados patológicos associados à liberação de citocinas.

▼ Todas as três isoenzimas da NOS são dímeros. Elas são estrutural e funcionalmente complexas, exibindo semelhanças com as enzimas do citocromo P450 (descritas no Capítulo 10),

que são muito importantes no metabolismo dos fármacos. Cada isoforma contém ferro protoporfirina IX (heme), flavina adenina-dinucleotídio (FAD), flavina mononucleotídio (FMN) e tetra-hidrobiopterina (H_4B) em forma de grupos prostéticos ligados. Elas também ligam a L-arginina, o fosfato de nicotinamida adenina-dinucleotídio reduzido (NADPH) e cálcio-calmodulina. Esses grupos prostéticos e ligantes controlam a estruturação da enzima para formar o dímero ativo. NOS3 é acilada dualmente por *N*-miristoilação e cisteína-palmitoilação; essas modificações pós-translacionais provocam a sua associação a membranas no complexo de Golgi e nas *cavéolas*, que são microdomínios especializados ricos em colesterol na membrana plasmática, derivados do complexo de Golgi. Nas cavéolas, a NOS3 é mantida como um complexo inativo, associada à *caveolina*, a principal proteína de membrana das cavéolas. A dissociação da caveolina ativa a enzima.

O átomo de nitrogênio no NO é derivado do grupo guanidino terminal da L-arginina. As enzimas NOS combinam as atividades de oxigenase e de redutase. O domínio oxigenase contém heme, enquanto o domínio redutase liga-se a cálcio-calmodulina. Em situações patológicas, a enzima pode sofrer mudança estrutural que provoca a transferência de elétrons entre os substratos, levando a um "desacoplamento" entre cofatores enzimáticos e produtos, e fazendo com que elétrons sejam transferidos para o oxigênio molecular, o que ocasiona síntese de ânion superóxido (O_2^-) em vez de NO. Este fato é importante, porque o ânion superóxido é uma espécie reativa do oxigênio e reage com o NO para formar um produto tóxico (ânion peroxinitrito, ver p. 263). As espécies reativas de nitrogênio, como o peroxinitrito, atuam em conjunto com

espécies reativas de oxigênio (ERO) para danificar as células, causando *estresse nitrosativo*.

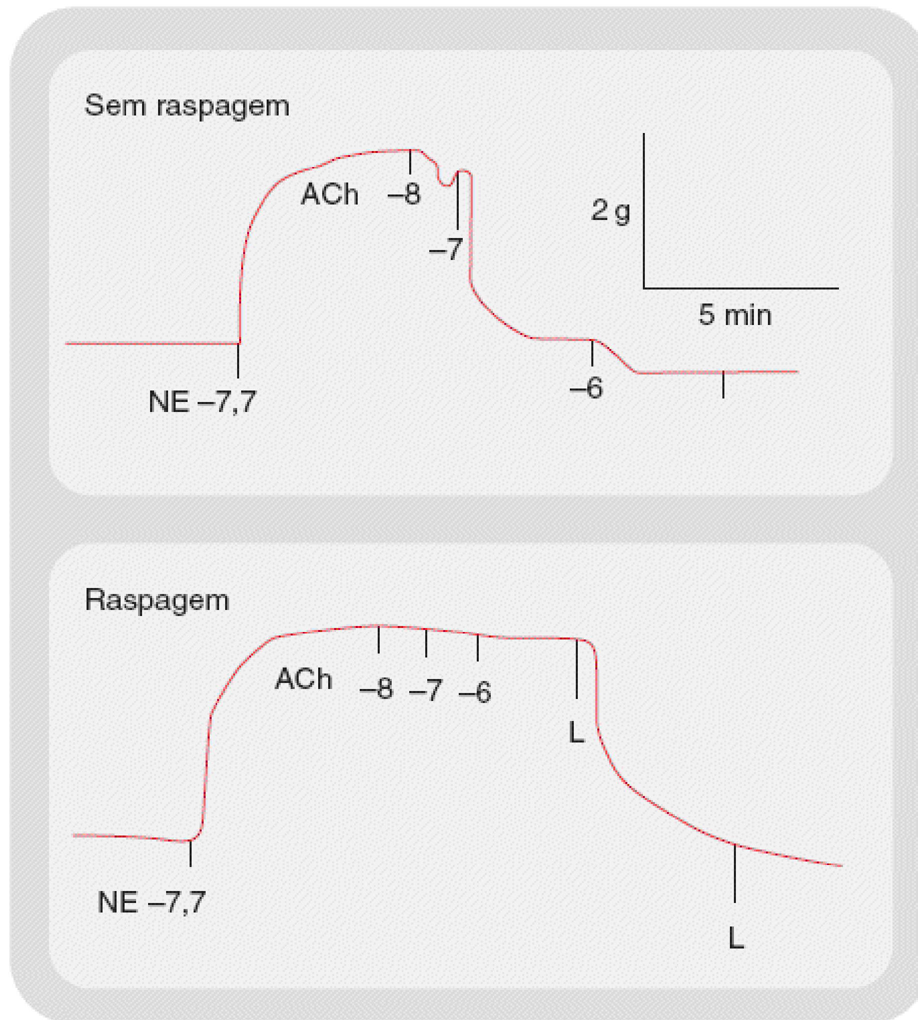


Figura 21.1 Fator de relaxamento derivado do endotélio. A acetilcolina (ACh) relaxa um fragmento da aorta de coelho pré-contraída com norepinefrina (NE) desde que o endotélio esteja intacto (*"sem raspagem": painel superior*), mas não se tiver sido removido por raspagem suave (*"após raspagem": painel inferior*). Os números são logaritmos das concentrações molares dos fármacos. *L*, lavagem da preparação. (De Furchgott e Zawadzki, 1980.)

A atividade das isoformas constitutivas da NOS é controlada pela cálcio-calmodulina intracelular (Figura 21.3). Em geral, a L-arginina, o substrato da NOS, está em excesso no citoplasma da célula endotelial, de modo que a taxa de produção de NO é determinada mais pela atividade da enzima do que

pela disponibilidade do substrato. Não obstante, doses muito altas de L-arginina podem restaurar a biossíntese do NO endotelial em algumas situações patológicas (p. ex., hipercolesterolemia), nas quais a função endotelial está comprometida. As possíveis explicações para esse paradoxo incluem:

- Compartimentalização: por exemplo, existência de um reservatório distinto de substrato em um compartimento celular acessível à NOS, que pode sofrer depleção apesar das concentrações citoplasmáticas totais de arginina aparentemente abundantes
- Competição por altas concentrações de L-arginina com inibidores competitivos endógenos da NOS, tais como a *dimetil-arginina assimétrica* (ADMA; do inglês, *asymmetric dimethylarginine*; ver p. 265 e Figura 21.4), que está elevada no plasma de pacientes com hipercolesterolemia
- Reconexão da transferência de elétrons para L-arginina.

O controle da atividade NOS constitutiva por cálcio-calmodulina é exercido de duas formas:

1. Muitos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., acetilcolina, bradicinina, substância P) aumentam a concentração citoplasmática de íons cálcio, $[Ca^{2+}]_i$; o consequente aumento na cálcio-calmodulina ativa NOS1 e NOS3.
2. A fosforilação de resíduos específicos na NOS3 controla sua sensibilidade a cálcio-calmodulina; isso pode alterar a síntese de NO na ausência de qualquer alteração na $[Ca^{2+}]_i$.

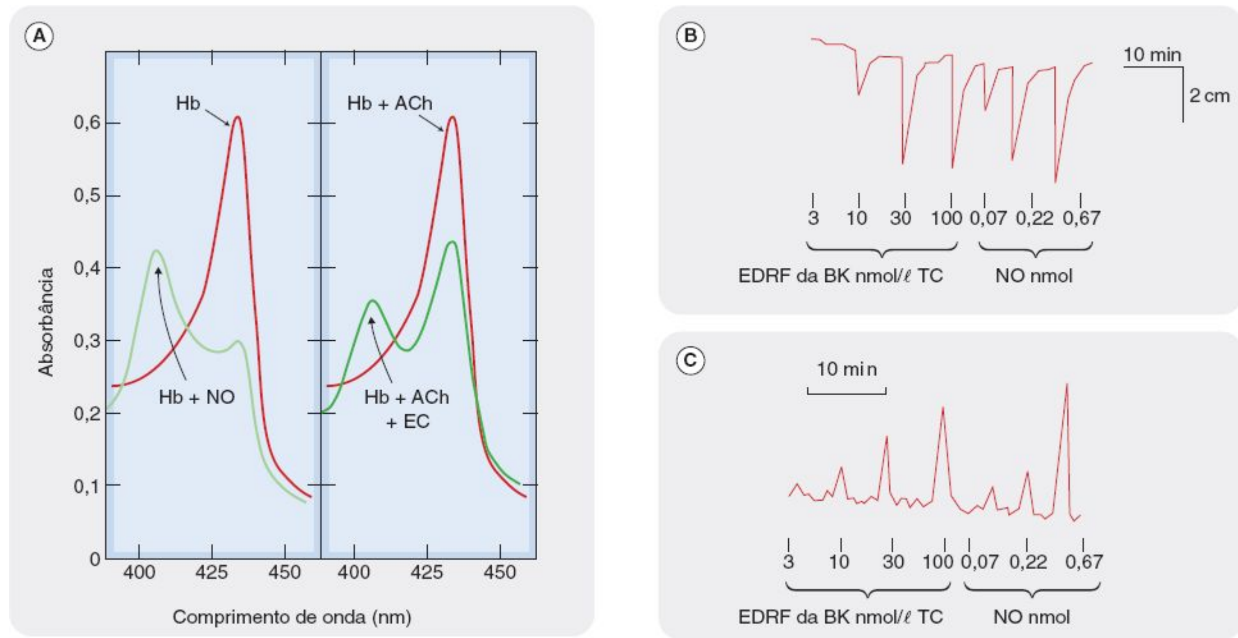


Figura 21.2 **O fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF; do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) está intimamente relacionado ao óxido nítrico (NO). A.** O EDRF liberado pelas células endoteliais (CE) aórticas por ação da acetilcolina (ACh) (*painel direito*) tem o mesmo efeito que o autêntico NO (*painel esquerdo*) sobre o espectro de absorção da desoxi-hemoglobina (Hb). **B.** O EDRF é liberado de uma coluna de CE em cultura pela bradicinina (BK, 3 a 100 nmol) aplicada através da coluna de células (TC) e relaxa uma tira de bioensaio pré-contraída e sem endotélio, como o faz o NO autêntico (traçado superior). **C.** Um ensaio químico do NO com base em quimioluminescência mostra a presença de concentrações similares de NO no EDRF liberado pela coluna de células, como em soluções equipotentes de NO autêntico. (De Ignarro, L.J., Byrns, R.E., Buga, G.M. *et al*., 1987. Circ. Res. 61, 866-879; e Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G., Moncada, S. *et al*., 1987. Nature 327, 524-526.)

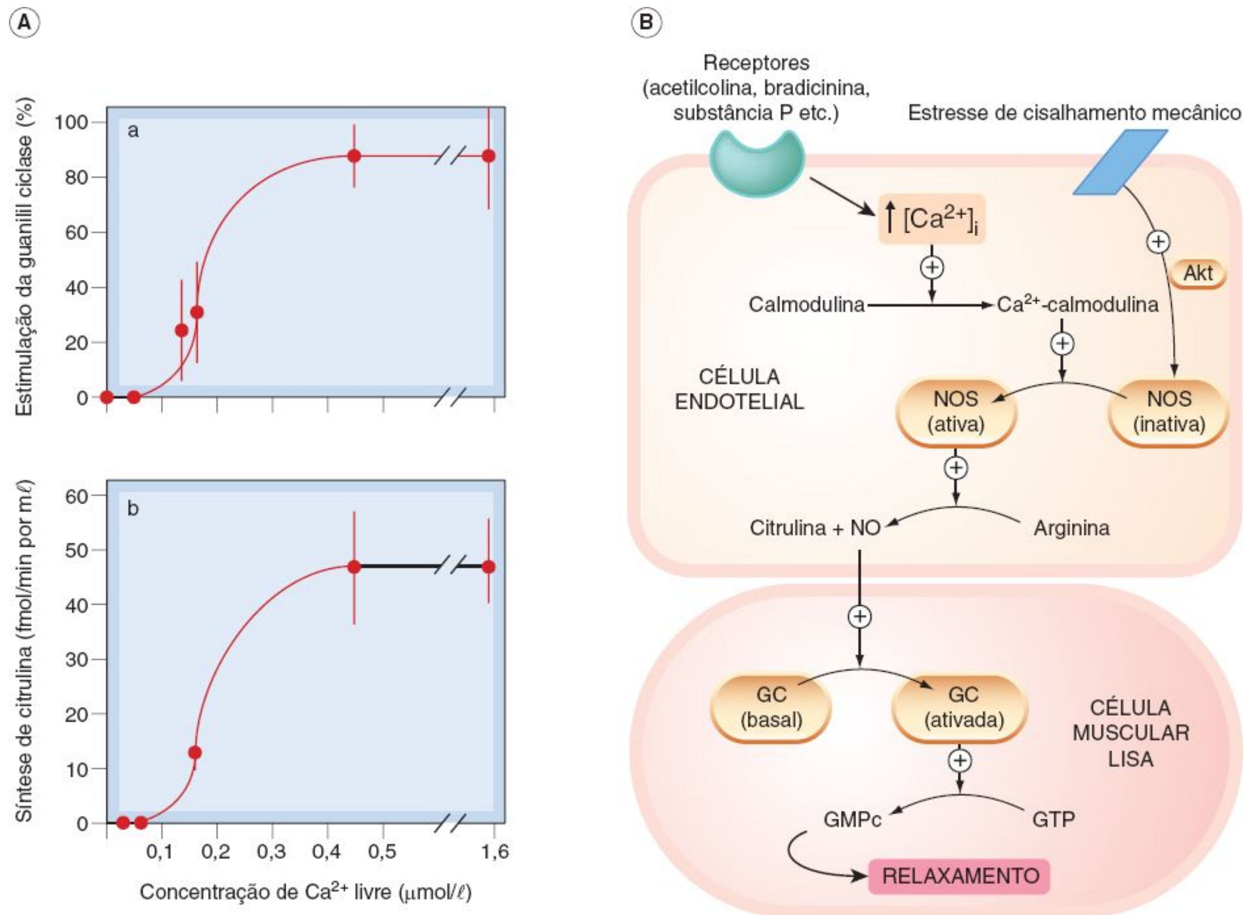


Figura 21.3 **Regulação da óxido nítrico sintase (NOS) constitutiva pela cálcio-calmodulina. A.** Dependência de Ca^{2+} para a síntese de óxido nítrico (NO) e de citrulina a partir da L-arginina pelo citosol sinaptossômico de cérebro de rato. As velocidades de síntese de NO a partir da L-arginina foram determinadas por estimulação da guanilil ciclase (GC) (*painel superior*) ou pela síntese de $[^3H]$-citrulina a partir de L-$[^3H]$-arginina (*painel inferior*). **B.** Regulação da GC no músculo liso pelo NO formado no endotélio adjacente. Akt é uma proteinoquinase que fosforila a NOS, tornando-a mais sensível à cálcio-calmodulina. (Painel [**A**] de Knowles, R.G. *et al*., 1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86, 5159–5162.)

O estresse de cisalhamento é um importante estímulo fisiológico para a síntese endotelial de NO nos vasos de resistência. Esse estímulo é reconhecido por mecanorreceptores endoteliais e transduzido através de uma serino-treonina proteinoquinase denominada Akt (ver Capítulo 3), que também é conhecida como proteinoquinase B. Agonistas que aumentam o

cAMP nas células endoteliais (p. ex., agonistas do receptor β_2-adrenérgico) aumentam a atividade da NOS3, por meio de fosforilação mediada pela proteinoquinase A,[4] enquanto a proteinoquinase C reduz a atividade da NOS3 pela fosforilação de resíduos no domínio de ligação da calmodulina, reduzindo, assim, a ligação desta última. A insulina aumenta a atividade da NOS3 por meio da ativação da tirosinoquinase (e também aumenta a expressão da NOS1 em camundongos diabéticos).

Em contraste com as isoformas constitutivas da NOS, a atividade da NOS2 é independente da $[Ca^{2+}]_i$, estando ativada completamente mesmo com os baixos níveis da $[Ca^{2+}]_i$ presentes em condições de repouso. A enzima é induzida por lipopolissacarídios bacterianos e citocinas inflamatórias, notadamente γ-interferona, cujo efeito antiviral deve-se a essa ação. O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-1 (IL-1) isoladamente não induzem a NOS2, mas cada um deles atua de modo sinérgico com γ-interferona (ver Capítulo 18). A indução da NOS2 é inibida por glicocorticoides e por várias citocinas, incluindo o fator de transformação de crescimento β. Existem importantes diferenças na indutibilidade da NOS2 entre as espécies, sendo a enzima menos facilmente induzida em células humanas do que em células de camundongo.

DEGRADAЗГO E TRANSPORTE DO УXIDO NHTRICO

O óxido nítrico reage com o oxigênio para formar N_2O_4, que se combina com água para formar uma mistura de ácidos nítrico e nitroso. Os íons nitrito são oxidados a nitrato pela oxi-hemoglobina. Um resumo dessas reações é o seguinte:



$$2NO + O_2 \rightarrow N_2O_4 \qquad (21.1)$$



$$N_2O_4 + H_2O \rightarrow NO_3^- + NO_2^- + 2H^+ \qquad (21.2)$$



$$NO_2^- + HbO \rightarrow NO_3^- + Hb \qquad (21.3)$$

Óxido nítrico | Síntese, inativação e transporte 

- O NO é sintetizado a partir de L-arginina e O_2 molecular pela NOS
- A NOS existe em três isoformas: induzível (NOS2), e as formas constitutivas “endotelial” (NOS3, que não é restrita a células endoteliais) e neuronal (NOS1). As NOSs são flavoproteínas diméricas que contêm tetra-hidrobiopterina e apresentam homologia com o citocromo P450. As enzimas constitutivas são ativadas pela cálcio-calmodulina. A sensibilidade à cálcio-calmodulina é regulada pela fosforilação de resíduos específicos nas enzimas
- A NOS2 é induzida em macrófagos e outras células por citocinas inflamatórias, especialmente por γ-interferona
- A NOS1 está presente no SNC (ver Capítulos 38 a 41) e em alguns nervos autônomos
- Além do endotélio, a NOS3 está presente em plaquetas e outras células
- O NO se difunde para locais de ação em células vizinhas. Isso é regulado pelo estado de oxidação-redução da hemoglobina alfa, que está presente nas junções mioendoteliais que atuam como corredores de difusão ao longo da lâmina elástica interna (e em outras células): a sinalização pode ocorrer quando o heme está no estado Fe^{3+}, mas para – como um sinal vermelho – quando o heme está no estado Fe^{2+}
- O NO é inativado pela combinação com o heme da hemoglobina ou por oxidação a nitrito e nitrato, que são eliminados na urina; também está presente no ar exalado, especialmente em pacientes com doenças inflamatórias pulmonares como a bronquite
- O NO pode reagir reversivelmente com resíduos de cisteína (p. ex., na globina ou na albumina) para formar nitrosotióis estáveis; em consequência, as hemácias podem atuar como um tipo de fonte de NO regulada por O_2. O NO liberado por essa via escapa da inativação pelo heme ao ser exportado via resíduos cisteína na proteína de troca de ânions presente nas membranas das hemácias.

Baixas concentrações de NO são relativamente estáveis no ar, pois a velocidade da reação (Equação 21.1) depende do quadrado da concentração de NO, de modo que pequenas quantidades de NO produzidas no pulmão escapam à degradação e podem ser detectadas no ar exalado. O NO exalado está aumentado em pacientes com doenças pulmonares como a bronquite, e é usado como um biomarcador da inflamação respiratória (ver Capítulo 29). Em contrapartida, o NO reage muito rapidamente mesmo com baixas concentrações de ânion superóxido (O_2^-) para produzir ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), que é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos.

▼ O heme apresenta uma afinidade pelo NO mais de 10.000 vezes maior do que pelo oxigênio. Na ausência de oxigênio, a ligação do NO ao heme é relativamente estável, mas na presença de oxigênio, o NO é convertido em nitrato e o ferro hêmico (Fe^{2+}) é oxidado para formar meta-hemoglobina (Fe^{3+}).

O NO derivado do endotélio atua localmente sobre a musculatura vascular lisa subjacente ou sobre os monócitos ou plaquetas aderentes. A lâmina elástica interna das pequenas artérias é uma camada de fibras elásticas entre o endotélio e o músculo liso, que representa uma barreira para a difusão. Esta é penetrada por junções mioendoteliais, em que as células endoteliais e do músculo liso se tocam, formando um corredor ao longo do qual o NO se pode difundir. A hemoglobina alfa é concentrada nessas junções e atua como um sinal pare/prossiga sensível à oxidação/redução. Quando o ferro hêmico está no estado oxidado Fe^{3+} (meta-hemoglobina), o NO pode se difundir ao longo do corredor e para dentro da célula muscular lisa na qual atua; no entanto, quando o ferro hêmico está no estado Fe^{2+}, o NO é rapidamente convertido a nitrato e a via de difusão fica eficazmente fechada para ele. A conversão de metemoglobina para hemoglobina, impedindo o NO de atravessar a barreira, é provocada pela enzima citocromo b5 redutase3 (também conhecida como metemoglobina redutase), e

a inibição dessa enzima aumenta a bioatividade do NO em pequenas artérias (Straub *et al*., 2012).

Distinto da reação de inativação entre NO e heme, um resíduo específico de cisteína (cys 93 da cadeia beta) na globina combina-se reversivelmente com NO sob condições fisiológicas. A hemoglobina S-nitrosilada resultante atua como um transportador de NO sensível ao oxigênio circulante que libera compostos nitrosotiol (SNO) biologicamente ativos, como o cisteinil-NO ou glutationil-NO, para mediar a vasodilatação quando da transição da hemoglobina do estado R (oxigenado) para o T (desoxigenado), contribuindo, assim, para a vasodilatação hipóxica. A importância biológica deste mecanismo é atestada por observações em camundongos mutantes que expressam hemoglobina humanizada e sem S-nitrosilação da β-cys93. Esses camundongos são mais suscetíveis a danos miocárdicos em modelos experimentais de isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca do que os controles com hemoglobina humanizada, mas com S-nitrosilação da β-cys93 intacta (Zhang *et al*., 2015).

EFEITOS DO YXIDO NHTRICO

O NO reage com diversos metais, tiois e espécies de oxigênio e, desse modo, modifica proteínas, DNA e lipídios. Um dos efeitos bioquímicos mais importantes (ver Capítulo 3) é a ativação da GCs, um heterodímero que ocorre no tecido vascular e nervoso como duas isoenzimas distintas. A GC sintetiza o segundo mensageiro GMPc. O NO ativa a enzima por combinação com seu grupo heme, e muitos efeitos fisiológicos de baixas concentrações de NO são mediados pelo GMPc. Esses efeitos são bloqueados por inibidores da GC (p. ex., 1 H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3-α]-quinoxalin-1-ona, mais conhecido como “ODQ”), que são úteis como ferramentas de estudo. O NO ativa de modo extremamente rápido a GCs em células intactas (neurônios e plaquetas), e a ativação é seguida por

dessensibilização em nível estacionário. Essa ação contrasta com seu efeito na enzima isolada, que é mais lento, porém mais sustentado. A GC contém um outro ponto regulatório, que é NO-independente. Este é ativado pelo **riociguate**, usado para o tratamento de algumas formas da hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23).

Os efeitos do GMPc são finalizados pelas enzimas fosfodiesterases. A **sildenafila** e a **tadalafila** são inibidores da fosfodiesterase tipo V. São usadas no tratamento da disfunção erétil e atuam potenciando as ações do NO no corpo cavernoso do pênis por esse mecanismo (ver Capítulo 36). O NO também se combina com grupos heme em outras importantes proteínas biológicas, a saber, citocromo *c* oxidase, em que compete com o oxigênio, contribuindo para o controle da respiração celular (Erusalimsky e Moncada, 2007). Os efeitos citotóxicos e/ou citoprotetores de concentrações mais altas de NO relacionam-se com sua química como radical livre (ver Capítulo 40). Alguns efeitos fisiológicos e patológicos do NO são mostrados na Tabela 21.1.

ASPECTOS BIOQUHMICOS E CELULARES

Os efeitos farmacológicos do NO podem ser estudados com o uso do gás NO dissolvido em solução salina desoxigenada. Mais convenientemente, porém de modo menos direto, vários doadores de NO, tais como o **nitroprussiato**, a *S-nitrosoacetilpenicilamina* (SNAP) ou a *S-nitrosoglutationa* (SNOG), têm sido usados como substitutos. Essas estratégias têm suas armadilhas; assim, por exemplo, o ácido ascórbico potencializa a SNAP, mas inibe as respostas ao autêntico NO.[5]

Tabela 21.1 **Funções propostas para o óxido nítrico endógeno.**

		Papel patológico	
Sistema	**Papel fisiológico**	**Produção excessiva**	**Produção ou ação inadequadas**
Cardiovascular			
Endotélio/musculatura	Controle da pressão	Hipotensão (choque	Aterogênese, trombose

lisa vascular	arterial e do fluxo sanguíneo regional	séptico)	(p. ex., em hipercolesterolemia, diabetes melito)
Plaquetas	Limitação da adesão/agregação	–	–
Defesa do hospedeiro			
Macrófagos, neutrófilos, leucócitos	Defesa contra vírus, bactérias, fungos, protozoários, parasitos	–	–
Sistema nervoso			
Central	Neurotransmissão, potenciação a longo prazo, plasticidade (memória, apetite, nocicepção)	Excitotoxicidade (ver Capítulo 41) (p. ex., acidente vascular encefálico [AVE] isquêmico, doença de Huntington, AIDS, demência)	–
Periférico	Neurotransmissão (p. ex., esvaziamento gástrico, ereção peniana)	–	Estenose pilórica hipertrófica, disfunção erétil

O NO pode ativar a GC nas mesmas células que o produzem, dando origem a efeitos autócrinos, como, por exemplo, sobre a função de barreira do endotélio. O NO também se difunde a partir de seu local de síntese e ativa a GC em células vizinhas. O consequente aumento de GMPc afeta a proteinoquinase G, canais iônicos e possivelmente outras proteínas, e inibe a contração da musculatura lisa induzida pelo $[Ca^{2+}]_i$ e a agregação plaquetária. O NO hiperpolariza a musculatura lisa vascular, em decorrência da ativação dos canais de potássio, e inibe a adesão e a migração de monócitos, a adesão e a agregação de plaquetas, e a proliferação da musculatura lisa e de fibroblastos. Esses efeitos celulares provavelmente estão subjacentes à ação antiaterosclerótica do NO (ver Capítulo 24).

Grandes quantidades de NO (liberadas após indução da NOS ou da excessiva estimulação de receptores NMDA no cérebro, ver Capítulos 40 e 41) causam efeitos citotóxicos (diretamente ou por meio da formação de peroxinitrito). Essa citotoxicidade contribui para a defesa do hospedeiro, mas também para a morte das celulas neuronais que ocorre por ocasião da estimulação excessiva dos receptores NMDA pelo glutamato (ver Capítulos 39 e 41). Paradoxalmente, o NO é também citoprotetor em certas circunstâncias (ver Capítulo 41).

EFEITOS VASCULARES (ver tambйm Capнtulo 23)

A via L-arginina/NO é tonicamente ativa nos vasos de resistência, reduzindo a resistência vascular periférica e, portanto, a pressão arterial sistêmica. Os camundongos mutantes que não apresentam o gene que codifica a NOS3 são hipertensos, um fato consistente com uma função da biossíntese de NO no controle fisiológico da pressão arterial. Além disso, o NO proveniente da atividade NOS1 é implicado no controle do tônus vascular basal de resistência no antebraço humano e em leitos vasculares da musculatura cardíaca (Seddon *et al*., 2008, 2009). Acredita-se que o NO contribua para a vasodilatação generalizada que ocorre durante a gravidez. Além dos efeitos no tônus vascular da resistência basal e na mediação dos efeitos de agonistas vasodilatadores dependentes do endotélio, como acetilcolina e substância P, foi mais recentemente observado que o NO promove a formação de novos vasos (“angiogênese”) e remodelação vascular (Kraehling e Sessa, 2017; Ghimire *et al*., 2017).

EFEITOS NEURONAIS (ver tambйm Capнtulo 13)

Em muitos tecidos, o NO é um neurotransmissor não noradrenérgico, não colinérgico (NANC) (ver Figura 13.5), incluindo as vias respiratórias superiores, o trato gastrintestinal e os corpos cavernosos do pênis (ver Capítulos 29, 31 e 36). Ele está implicado no controle do desenvolvimento neuronal e na plasticidade sináptica no SNC (ver Capítulos 38 e 41). Camundongos portadores de uma mutação que afeta o gene que codifica a NOS1 apresentam distensão grosseira do estômago, semelhante à observada na estenose pilórica hipertrófica humana (distúrbio em que a produção deficiente de NO foi implicada, caracterizado por hipertrofia pilórica

obstruindo o esvaziamento gástrico, que ocorre em cerca de 1 em cada 150 lactentes do sexo masculino e é corrigido cirurgicamente). Camundongos *knoc-kout* para NOS1 são resistentes aos danos causados por ligadura da artéria cerebral média, porém são agressivos e exibem hipersexualidade (características que podem não ser claramente desvantajosas, pelo menos no contexto da seleção natural).

DEFESAS DO HOSPEDEIRO (ver Capнtulo 7)

Os efeitos citotóxicos e/ou citostáticos do NO estão envolvidos em mecanismos inespecíficos primitivos de defesa do hospedeiro contra vários patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e parasitos, e contra células tumorais. A importância disso é evidenciada pela suscetibilidade que camundongos deficientes de NOS2 apresentam à *Leishmania major* (contra a qual os camundongos selvagens são altamente resistentes). Os mecanismos pelos quais o NO destrói patógenos invasores incluem a nitrosilação de ácidos nucleicos e a combinação com enzimas que contêm heme, incluindo as enzimas mitocôndricas envolvidas na respiração celular.

Ações do óxido nítrico 

- O NO atua por meio de:
  - Combinação com o heme na GC, ativando a enzima, aumentando o GMPc e, em consequência, reduzindo a $[Ca^{2+}]_i$
  - Combinação com grupos heme em outras proteínas (p. ex., citocromo *c* oxidase)
  - Combinação com o ânion superóxido para produzir o ânion peroxinitrito, citotóxico
  - Nitrosilação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos
- Os efeitos do NO incluem:
  - Vasodilatação, inibição da adesão e agregação de plaquetas e monócitos, inibição da proliferação da musculatura lisa, proteção contra ateroma, remodelação vascular e angiogênese
  - Efeitos sinápticos no sistema nervoso central e periférico
  - Defesa do hospedeiro e efeitos citotóxicos sobre patógenos
  - Citoproteção.

ASPECTOS TERAPKUTICOS

As recentes abordagens terapêuticas sob investigação para aumentar a biodisponibilidade do NO incluem novas maneiras de aumentar a atividade da NO sintase, formas de amplificar a via nitrato-nitrito-NO, novas classes de doadores de NO; fármacos que limitam a inativação do NO pela ERO; e formas de modular fosfodiesterases e GCs (revisado por Lundberg *et al*., 2015).

YXIDO NHTRICO

A inalação de altas concentrações de NO (como as que ocorriam quando cilindros de óxido nitroso, N_2O, para anestesia eram acidentalmente

contaminados) causa edema agudo de pulmão e meta-hemoglobinemia, mas concentrações abaixo de 50 ppm (partes por milhão) não são tóxicas. O NO (5 a 300 ppm) inibe a broncoconstrição (pelo menos em cobaias), mas a principal ação das baixas concentrações do NO inalado no homem é a vasodilatação pulmonar. O NO inspirado atua preferencialmente sobre os alvéolos ventilados e é usado de maneira terapêutica na síndrome do desconforto respiratório, incluindo insuficiência respiratória hipóxica aguda em recém-nascidos, para os quais o NO foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). É caracterizado por "*shunt*" intrapulmonar, isto é, sangue arterial pulmonar que passa por alvéolos não ventilados e permanece desoxigenado. Isso causa hipoxemia arterial e, como a hipoxemia causa vasoconstrição arterial pulmonar, hipertensão arterial pulmonar aguda. O NO inalado dilata os vasos sanguíneos nos alvéolos ventilados (que são expostos ao gás inspirado) e, desta maneira, reduz a derivação. O NO é usado em unidades de tratamento intensivo para reduzir a hipertensão pulmonar e melhorar a liberação de oxigênio em pacientes com síndrome da angústia respiratória, mas não se sabe se essa manobra melhora a sobrevida a longo prazo nesses pacientes gravemente doentes.

DOADORES/PRECURSORES DE YXIDO NHTRICO

Os nitrovasodilatadores vêm sendo usados terapeuticamente por mais de um século. O modo de ação em comum desses fármacos consiste em serem fontes de NO (ver Capítulos 22 e 23). Existe interesse no potencial de seletividade dos nitrovasodilatadores; por exemplo, o **trinitrato de glicerila** é mais potente na musculatura lisa vascular do que sobre as plaquetas, enquanto a SNOG (p. 265) inibe seletivamente a agregação plaquetária. Demonstrou-se recentemente que os íons de nitrato inorgânico da dieta (contidos no suco de beterraba) reduzem agudamente a pressão arterial em paralelo com um aumento na concentração plasmática de nitrito e melhora da função plaquetária e endotelial. A interrupção da conversão enterossalivar do nitrato em nitrito previne o aumento do nitrito plasmático, bloqueia a queda da pressão arterial e elimina o efeito inibitório sobre a agregação plaquetária (ver revisão de Lidder e Webb, 2013).

INIBIЗГO DA SHNTESE DE YXIDO NHTRICO

▼ Os fármacos podem inibir a síntese ou a ação do NO por meio de vários mecanismos. Determinados análogos da arginina competem com a arginina pela NOS. Vários desses compostos, por exemplo, a N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA) e o N^G-nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME), mostraram ser de grande valor como ferramentas experimentais. Um desses compostos endógenos, a ADMA (ver anteriormente), é aproximadamente equipotente à L-NMMA. Ela está presente no plasma humano e é eliminada na urina. Sua concentração plasmática correlaciona-se com a mortalidade vascular em pacientes submetidos à hemodiálise por insuficiência renal crônica, e está aumentada em indivíduos com hipercolesterolemia, possivelmente por via de alterações na expressão gênica em vez de inibição direta (Caplin e Leiper, 2012). Além da eliminação urinária, a ADMA é também eliminada por metabolização, dando origem a uma mistura de citrulina e metilamina pela *dimetilarginina dimetilamino hidrolase* (DDAH), uma enzima que ocorre em duas isoformas, cada uma com um resíduo cisteína no local ativo, o qual está sujeito à regulação por nitrosilação. A inibição da DDAH pelo NO causa inibição em *feedback* da via L-arginina/NO, uma vez que permite acúmulo de ADMA no citoplasma. Inversamente, a ativação da DDAH poderia potencializar a via L-arginina/NO; ver Figura 21.4.

A infusão do inibidor não seletivo da NOS, L-NMMA, na artéria braquial causa vasoconstrição local (Figura 21.5), devido à inibição da produção basal de NO no braço infundido, provavelmente em parte pela inibição da NOS1 nas fibras nervosas autonômicas (Seddon *et al*., 2008). Uma contribuição da NOS3 derivada do NO para o tônus vasodilatador basal também é possível, uma vez que os camundongos *knock-out* para NOS3 são hipertensos, como mencionado anteriormente (p.

264). O L-NMMA intravenoso causa vasoconstrição nos vasos de resistência renal, mesentérica, cerebral e músculo estriado, aumenta a pressão arterial e causa bradicardia reflexa.

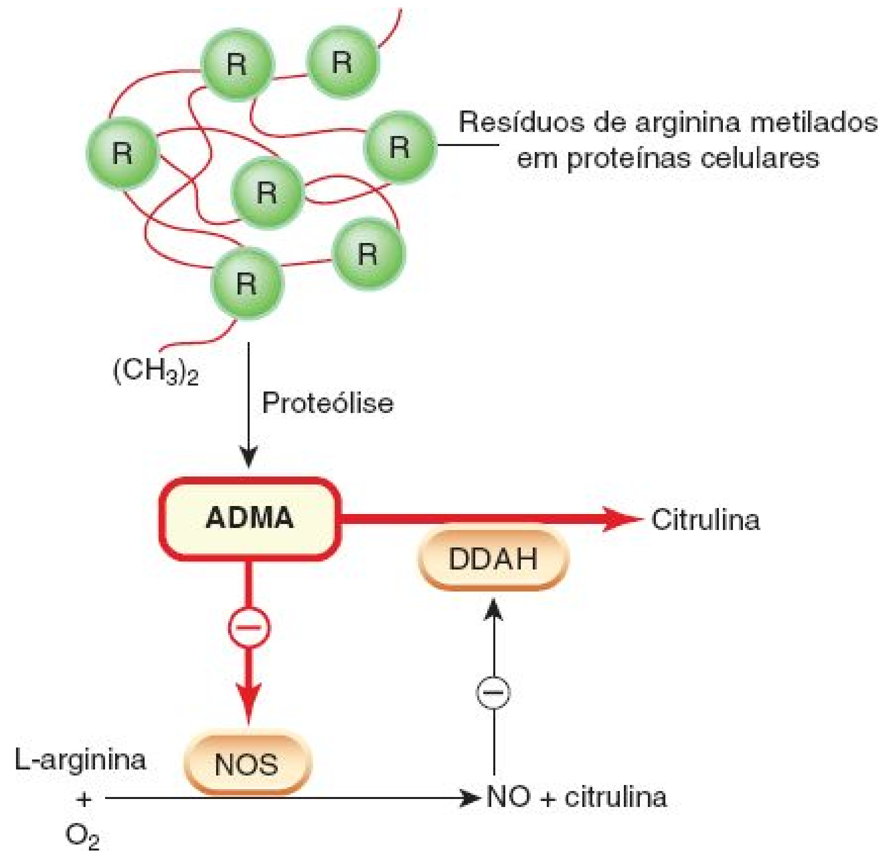


Figura 21.4 **Controle da síntese de NO por meio da dimetilarginina assimétrica (ADMA).** *DDAH*, dimetilarginina dimetilamino hidrolase; *NO*, óxido nítrico; *NOS*, óxido nítrico sintase.

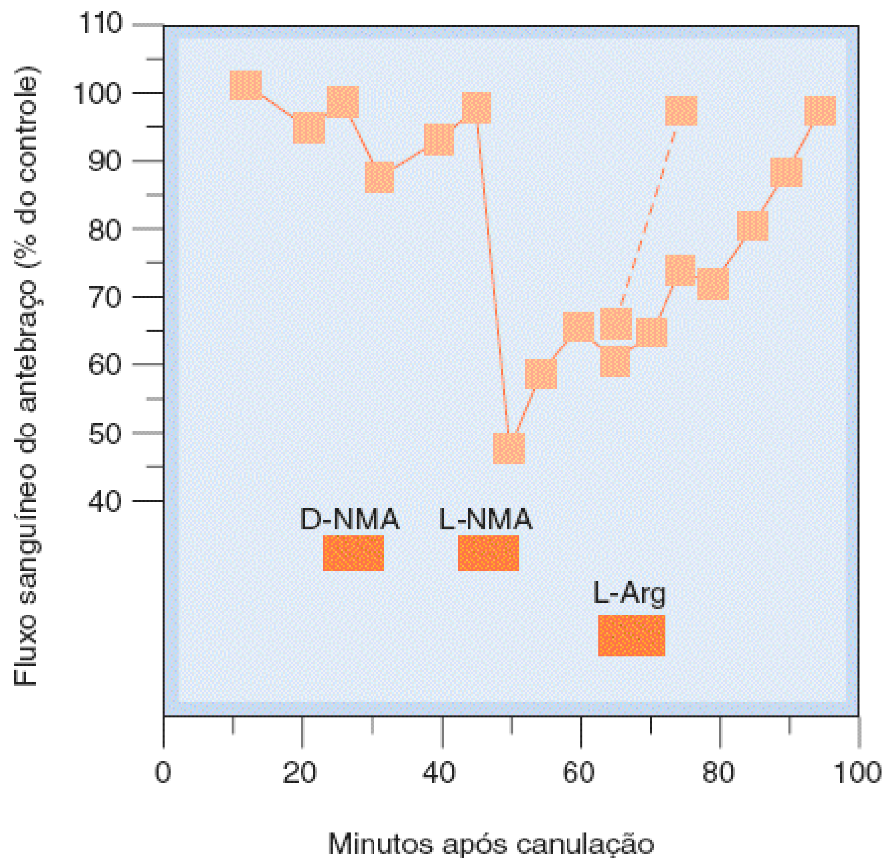


Figura 21.5 O fluxo sanguíneo basal no antebraço humano é influenciado pela biossíntese de óxido nítrico (NO). O fluxo sanguíneo do antebraço está expresso em termos de porcentagem do fluxo no braço controle, não canulado (que não sofre alteração). A infusão do isômero D do análogo de arginina N^G-monometil-L-arginina (D-NMA) não tem efeito, enquanto o isômero *L* (L-NMA) causa vasoconstrição. A L-arginina (L-Arg) acelera a recuperação dessa vasoconstrição (*linha tracejada*). (De Vallance, P., Bhagat, K., MacAllister, R. *et al*., 1989. Lancet ii, 997-1000.)

Existe interesse terapêutico nos inibidores seletivos das diferentes isoformas da NOS. Já foram descritos inibidores seletivos da NOS2 *versus* inibidores das enzimas constitutivas (p. ex., *N*-iminoetil-L-lisina), e eles têm potencial para o tratamento de inflamações e outras situações nas quais a NOS2 está envolvida (p. ex., asma). O 7-nitroindazol inibe seletivamente a NOS1, mas o mecanismo de tal seletividade é incerto. A *S*-metil-L-tiocitrulina é um inibidor potente e seletivo

da NOS1 humana (Furfine *et al.,* 1994), e recentemente propiciou uma nova visão sobre a importância da NOS1 no controle do tônus dos vasos de resistência humana *in vivo*, como mencionado anteriormente.

Inibição da via L-arginina/óxido nítrico 

- Os glicocorticoides inibem a biossíntese da óxido nítrico sintase 2 (NOS2)
- Os análogos sintéticos da arginina e citrulina (p. ex., L-NMMA, L-NAME; ver texto) competem com a arginina e são ferramentas experimentais úteis. Os inibidores seletivos de isoformas incluem a *S*-metil-L-tiocitrulina (seletiva para a NOS1)
- A ADMA (dimetilarginina assimétrica) é um inibidor endógeno da NOS.

SUBSTITUI3ГO OU POTENCIALIZA3ГO DO УXIDO NHTRICO

Encontram-se em estudo as diversas maneiras pelas quais a via L-arginina/NO poderia ser potencializada. Algumas delas têm como base fármacos já existentes, de comprovado valor em outros contextos. A esperança (ainda não confirmada) é de que, ao potencializar o NO, tais fármacos impedirão o desenvolvimento da aterosclerose ou suas complicações trombóticas, ou terão outros efeitos benéficos atribuídos ao NO. As possibilidades incluem:

- Doadores de NO seletivos como terapia de "reposição" (ver boxe clínico, p. 267) ou para proteção contra aspectos indesejados da ação de outros fármacos (p. ex., **naproxinode**, ver Capítulo 27)
- Suplementação dietética com L-arginina ou nitrato inorgânico (ver boxe clínico, p. 267)
- Antioxidantes (para reduzir as concentrações da ERO e, consequentemente, estabilizar o NO e reduzir os produtos de

reação tóxica; ver Capítulo 23)

- Fármacos que restaurem a função endotelial em pacientes com fatores metabólicos de risco para doenças vasculares (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas, insulina, estrógenos; ver Capítulos 23, 24, 32 e 36)
- Agonistas β_2-adrenérgicos e fármacos relacionados (p. ex., **nebivolol**, um antagonista β_1-adrenérgico que é metabolizado originando um metabólito ativo que, por sua vez, potencializa a via L-arginina/NO)
- Inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafila**; ver boxe clínico, p. 267 e Capítulo 36).

CONDI3XES CLHNICAS EM QUE O YXIDO NHTRICO PODE SER RELEVANTE

A ampla distribuição das enzimas NOS e as diversas ações do NO sugerem que anomalias na via L-arginina/NO poderiam ser importantes no desenvolvimento de doenças. O aumento ou a redução na produção poderiam ser importantes nesse contexto, e as hipóteses a esse respeito são abundantes. O mais difícil é obter evidências, porém meios indiretos têm sido imaginados, incluindo os seguintes:

- Determinar nitratos e/ou GMPc na urina: esses estudos são comprometidos, respectivamente, pelos nitratos da dieta e pelo GMPc produzido pela GC ligada à membrana (que é estimulada por peptídios natriuréticos endógenos independentemente de NO; ver Capítulo 22)
- Um refinamento seria proceder à administração de $[^{15}N]$-arginina e usar espectrometria de massa para medir o excesso de ^{15}N em relação ao $[^{14}N]$-nitrato naturalmente abundante na urina
- Determinar o NO no ar expirado
- Avaliar os efeitos de inibidores da NOS (p. ex., L-NMMA)

- Comparar as respostas aos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., **acetilcolina**) e agonistas endotélio-independentes que atuam fornecendo NO (p. ex., **nitroprussiato**)
- Determinar as respostas ao aumento do fluxo sanguíneo ("dilatação mediada por fluxo"), as quais são amplamente mediadas por NO
- Comparar as respostas *in vitro* às sondas farmacológicas dos tecidos obtidos no momento da cirurgia (p. ex., cirurgia de artéria coronária) com dados histoquímicos do tecido (p. ex., distribuição anatômica de isoformas de NOS).

Todos esses métodos têm limitações, e há ainda muita poeira para baixar. Todavia, parece claro que a via L-arginina/NO realmente atua na patogenia de diversas doenças importantes, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas. Algumas das repercussões patológicas da produção excessiva ou reduzida de NO estão resumidas na Tabela 21.1. Mencionaremos apenas brevemente essas condições clínicas, advertindo o leitor de que provavelmente nem todas essas empolgantes possibilidades resistirão ao teste do tempo!

Óxido nítrico em fisiopatologia 

- O NO é sintetizado em condições fisiológicas e patológicas
- A redução ou o aumento da produção de NO podem contribuir para o desenvolvimento de doenças
- Ocorre produção deficiente de NO neuronal em lactentes com estenose pilórica hipertrófica. A produção de NO endotelial está reduzida em pacientes com hipercolesterolemia e alguns outros fatores de risco associados à aterosclerose, podendo contribuir para a aterogênese
- A produção excessiva de NO pode ser importante em doenças neurodegenerativas (ver Capítulo 41) e no choque séptico (ver Capítulo 23).

A *sepse* pode causar falência múltipla de órgãos. Embora o NO seja benéfico na defesa do hospedeiro ao destruir microrganismos invasores, sua produção excessiva causa hipotensão prejudicial. Lamentavelmente, porém, o L-NMMA piora a sobrevida na sepse.

Ocorre endotoxemia crônica moderada em pacientes com *cirrose hepática*, nos quais é típica a ocorrência de vasodilatação sistêmica. A eliminação urinária de GMPc está aumentada, e é plausível (mas não comprovado) que a vasodilatação seja consequência da indução de NOS, levando a aumento da síntese de NO.

Acredita-se que o estresse nitrosativo (ver anteriormente, p. 260) e a nitração das proteínas no epitélio respiratório contribuam para a resistência a esteroides na *asma* e para a ineficácia de glicocorticoides na *doença pulmonar obstrutiva crônica* (ver Capítulo 29).

A biossíntese do NO está reduzida em pacientes com *hipercolesterolemia* e em alguns outros precursores da doença ateromatosa, incluindo tabagismo e diabetes melito. Na hipercolesterolemia, a evidência da redução da liberação de NO nos leitos vasculares do antebraço e coronariano é sustentada pela constatação de que essa condição pode ser corrigida mediante redução do colesterol plasmático com uma estatina (ver Capítulo 25).

Em indivíduos (p. ex., pacientes diabéticos) com *disfunção erétil* ocorre disfunção endotelial no tecido dos corpos cavernosos do pênis, conforme evidenciado pelo reduzido relaxamento em resposta à acetilcolina, apesar de a resposta ao nitroprussiato estar preservada (Figura 21.6). As respostas vasoconstritoras à administração intra-arterial de L-NMMA estão reduzidas na vasculatura do antebraço em pacientes portadores de diabetes insulinodependente, sobretudo naqueles com traços de albumina na urina (“microalbuminúria”, uma evidência precoce de disfunção do endotélio glomerular).

Acredita-se que a incapacidade de aumentar a biossíntese endógena de NO durante a gravidez possa contribuir para a *eclâmpsia*. Trata-se de um distúrbio hipertensivo responsável por muitas mortes maternas, em que ocorre perda da vasodilatação normal que é observada durante a gravidez saudável.

A ativação excessiva dos receptores NMDA aumenta a síntese de NO, o que contribui para a consequente lesão neurológica (ver Capítulo 41).

A NOS1 está ausente no tecido pilórico de lactentes com estenose pilórica hipertrófica idiopática.

Os usos clínicos estabelecidos de fármacos que influenciam o sistema L-arginina/NO estão resumidos no boxe clínico.

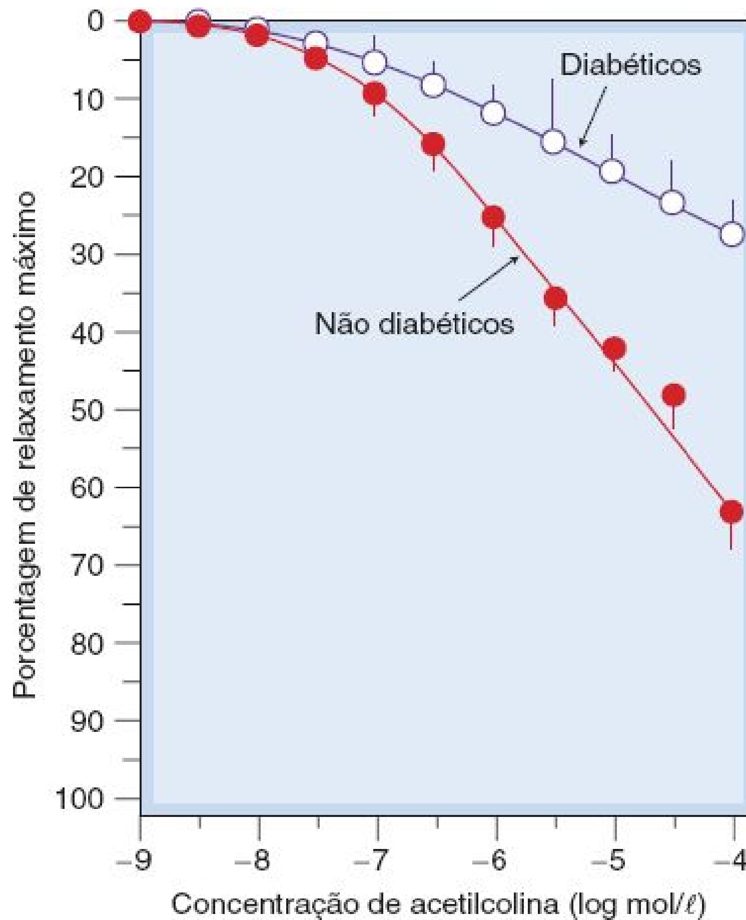


Figura 21.6 Comprometimento do relaxamento da musculatura lisa peniana mediado pelo endotélio em homens diabéticos com disfunção erétil. Mostram-se médias (± EP) de relaxamento em resposta à acetilcolina no tecido dos corpos cavernosos (obtido no momento da colocação de implantes cirúrgicos para o tratamento da impotência) de 16 homens diabéticos e 22 indivíduos não diabéticos. (Dados de Saenz de Tejada, I., Carson, M.P., de las Morenas, A. *et al*., 1989. N. Engl. J. Med. 320, 1025-1030.)

Usos clínicos de óxido nítrico em terapêutica



- Os doadores de NO (p. ex., **nitroprussiato** e nitrovasodilatadores orgânicos) já estão bem estabelecidos (ver Capítulos 22 e 23)
- Os inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafila, tadalafila**) potencializam a ação do NO. Eles são usados no tratamento da disfunção erétil (ver Capítulo 36)
- Outras possíveis indicações estão sendo investigadas (p. ex., hipertensão pulmonar, estase gástrica)
- O NO inalado é usado em cuidados intensivos de adultos e recém-nascidos com síndrome de angústia respiratória
- Investiga-se a inibição da biossíntese do NO em distúrbios caracterizados por superprodução de NO (p. ex., inflamações e doenças neurodegenerativas). Lamentavelmente, a ***NG*-monometil-L-arginina (L-NMMA)** aumenta a mortalidade em uma dessas condições (sepse).

MEDIADORES RELACIONADOS

O NO, promovido de poluente a "molécula do ano",[6] foi associado, da mesma forma improvável, com o monóxido de carbono (CO) – um gás de escape potencialmente letal – e com o sulfeto de hidrogênio (H_2S), que também são formados em tecidos de mamíferos. Existem semelhanças notáveis entre esses três gases, bem como alguns contrastes. Os três são moléculas altamente difusíveis e lábeis, de modo que são rapidamente eliminados pelo organismo: o NO como nitrito e nitrato na urina, bem como na forma de NO no ar exalado (pp. 262-263); o CO no ar exalado; o H_2S como tiossulfato, sulfito e sulfato na urina (Figura 21.7), e no ar exalado. Os três reagem com a hemoglobina, e os três afetam a dinâmica energética da célula por meio da ação no citocromo C oxidase. Todos têm efeitos vasodilatadores (embora a exposição crônica ao CO possa causar

vasoconstrição), e todos têm efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores em baixas concentrações, mas causam dano celular em concentrações elevadas.

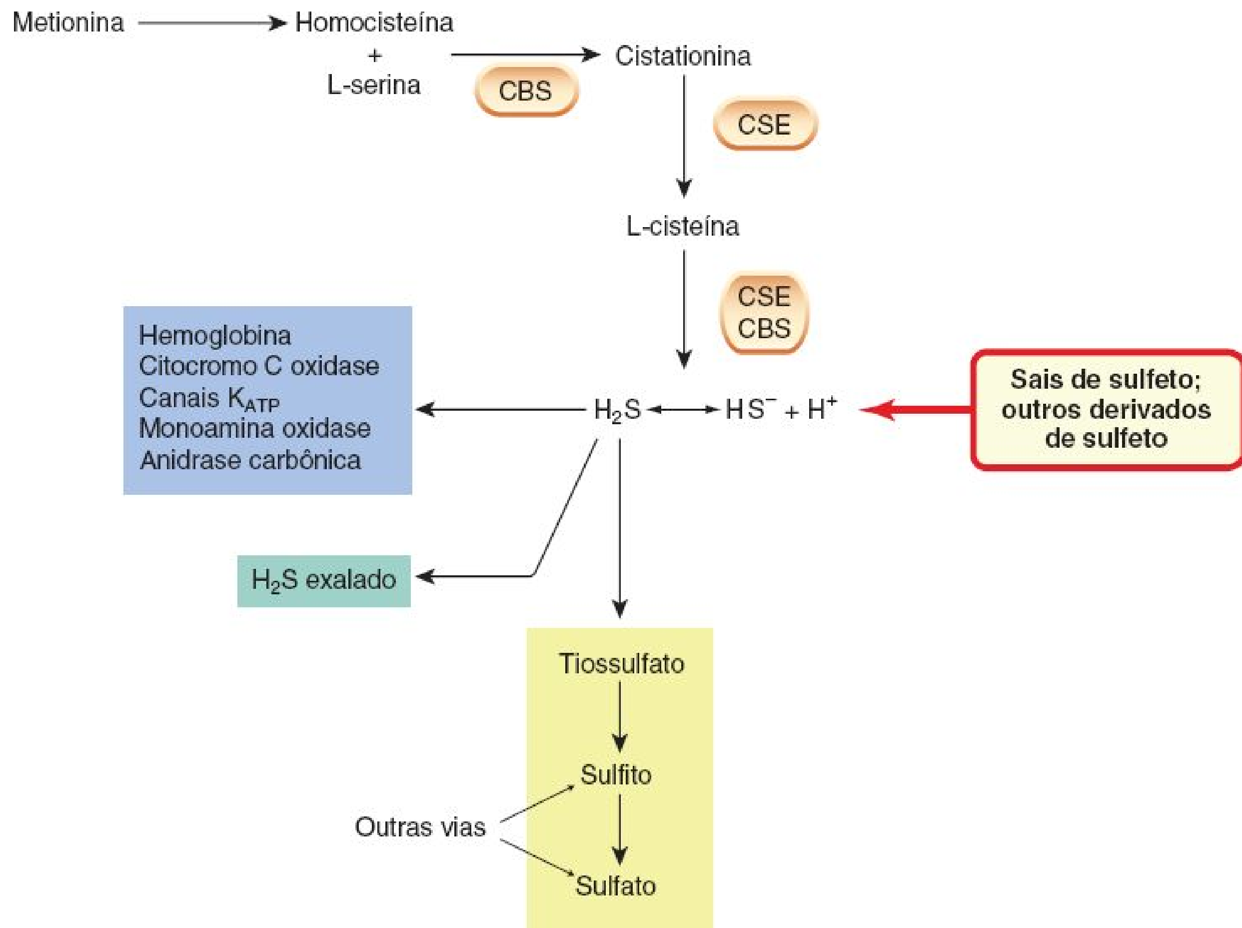


Figura 21.7 **Síntese, locais de ação e disposição do H_2S.** É ilustrada a biossíntese endógena a partir de aminoácidos que contêm enxofre (metionina, cisteína) por meio das ações das enzimas reguladas metionina cistationina-γ-liase (CSE) e cistationina β-sintase (CBS); doadores farmacológicos de H_2S (*boxe de contorno vermelho*) podem ser administrados exogenamente. A maioria do H_2S é provavelmente excretada pelos rins como sulfato (*boxe amarelo*). Algum é eliminado no ar exalado (*boxe verde*). Alguns alvos moleculares do H_2S estão indicados no *boxe azul*. (Adaptada com permissão de Ritter, J.M., 2010. Human pharmacology of hydrogen sulfide: putative gaseous mediator. Br. J. Clin. Pharmacol. 69, 573-575.)

Monyxido de carbono

▼ O CO é sintetizado, juntamente com a biliverdina, por formas induzíveis e/ou constitutivas da heme oxigenase, e foi implicado como molécula de sinalização nos sistemas cardiovascular e nervoso central (especialmente nas vias olfatórias) e no controle das funções respiratória, gastrintestinal, endócrina e reprodutiva (Wu e Wang, 2005). Há evidência de que a vasodilatação cerebral induzida por prostanoides seja mediada pelo CO, e de que o CO interaja também com o NO na modulação do tônus vascular cerebral (Letter *et al*., 2011). Não existem ainda fármacos terapêuticos que atuem nessas vias, mas o CO (talvez surpreendentemente para um gás associado a efeitos letais em ambiente doméstico) tem efeitos potencialmente benéficos na sobrevivência celular, e moléculas liberadoras de CO estão sob investigação (Motterlini e Foresti, 2017).

Sulfeto de hidrogκnio

▼ O H_2S é conhecido por gerações de estudantes como a fonte do odor de ovos podres, e a proposta de que este também seja um mediador gasoso foi recebida com algum ceticismo. Sua toxicologia inclui ações em enzimas como a monoamina oxidase e a anidrase carbônica, mas trabalhos recentes demonstraram uma farmacologia diversa consistente com funções de molécula sinalizadora, em condições fisiológicas.

O H_2S endógeno é produzido a partir da L-cisteína, pela cistationina-γ-liase (também conhecida como cistationase ou CSE) e cistationina β-sintase (CBS). Ocorrem grandes quantidades de CBS no cérebro dos mamíferos (especialmente no hipocampo e células de Purkinje cerebelares), enquanto a atividade da CSE é maior no fígado, nos rins e na camada média dos vasos sanguíneos. Essas enzimas são reguladas pelos lipopolissacarídios e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF-α),

e sua expressão está alterada na pancreatite e no diabetes. Os inibidores farmacológicos da síntese do H_2S são, ainda, apenas de modestas potência e especificidade, e têm tido um uso limitado na elucidação do seu papel fisiológico. Vários ensaios de H_2S em líquidos biológicos sobrestimam grosseiramente as verdadeiras concentrações. A medição da excreção de tiossulfato (ver Figura 21.7) pode representar uma abordagem analítica melhor que o sulfeto plasmático para estimar a renovação (*turnover*) total de H_2S; o sulfito e o sulfato (no qual o tiossulfato é convertido) não são satisfatórios, uma vez que a sua produção por outras fontes de enxofre mascara a contribuição do H_2S.

Efeitos farmacológicos e potencial terapêutico. O H_2S tem potentes efeitos farmacológicos no sistema cardiovascular, incluindo a vasodilatação secundária à ativação dos canais K_{ATP} do músculo liso vascular (ver Capítulo 4). Também atua no sistema nervoso e influencia a nocicepção, modulando seletivamente os canais de Ca^{2+} tipo T dependentes de voltagem (Elies *et al*., 2016). Também influencia processos inflamatórios. Para uma revisão dos efeitos do H_2S nos canais iônicos e nos sistemas de transdução intracelular, ver Li *et al*., 2011. Os efeitos endócrinos incluem a inibição da secreção de insulina estimulada por glicose; as ações nos canais K_{ATP} podem também ser importantes aqui (ver Capítulo 32). Um dos efeitos mais notáveis do H_2S é a indução de um estado de animação suspensa e hipotermia, primeiramente descrita em vermes nematódeos, mas depois também em roedores. Subsequentemente, foi descrita uma vasta gama de efeitos citotóxicos (concentração elevada) e citoprotetores (concentração baixa), do H_2S de doadores de H_2S, em uma grande variedade de tipos de células em muitos tecidos diferentes (revisado por Szabo, 2007). Tais descobertas foram a base para estudos dos efeitos de doadores de H_2S em modelos animais de doenças tão diversas como vasoconstrição pulmonar, doença isquêmica cardíaca, fibrose pulmonar e AVE. Os resultados têm sido suficientemente encorajadores para servirem de base no estudo de doadores

de H_2S no homem. Vários derivados liberadores de sulfeto, com base em **naproxeno**, **diclofenaco** (ver Capítulo 27) e **mesalazina** (ver Capítulo 31), bem como o sulfeto de sódio inorgânico, estão sob investigação como potenciais agentes terapêuticos. Novamente, um caso que merece atenção.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Aspectos bioquímicos

Derbyshire, E.R., Marletta, M.A., 2012. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. Annu. Rev. Biochem. 81, 533–559. (*Resume a estrutura e regulação da GCs*)

Furfine, E.S., Harmon, M.F., Paith, J.E., et al., 1994. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases: selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase by S-methyl-L-thiocitrulline and S-ethyl-L-thiocitrulline. J. Biol. Chem. 269, 26677–26683.

Hill, B.G., Dranka, B.P., Shannon, M., et al., 2010. What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. J. Biol. Chem. 285, 19699–19704. (*Bioquímica do NO em um contexto biológico*)

Kim-Shapiro, D.B., Schechter, A.N., Gladwin, M.T., 2006. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26, 697–705. (*Revisa as evidências de que o ânion nitrito pode ser a principal molécula armazenadora de óxido nítrico intravascular; cf. Singel e Stamler, 2005.*)

Matsubara, M., Hayashi, N., Jing, T., Titani, K., 2003. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by protein kinase C. J. Biochem. 133, 773–781. (*A proteinoquinase C inibe a atividade da NOS3 pela alteração da afinidade da calmodulina para a enzima*)

Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2001. Export by red cells of nitric oxide bioactivity. Nature 409, 622–626. (*Movimento do NO das hemácias via proteína trocadora de ânions AE1; ver também o editorial escrito por Gross S.S., pp. 577-578*)

Ribiero, J.M.C., Hazzard, J.M.H., Nussenzveig, R.H., et al., 1993. Reversible binding of nitric oxide by a salivary haem protein from a blood sucking insect. Science 260, 539–541. (*Ação a distância*)

Shaul, P.W., 2002. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. Annu. Rev. Physiol. 64, 749–774.

Zhang, R., Hess, D.T., Reynolds, J.D., Stamler, J.S., 2015. Hemoglobin S-nitrosylation plays and essential role in cardioprotection. J. Clin. Invest. 126, 4654–4658. (*Lesão*

cardíaca e mortalidade foram substancialmente aumentadas em modelos de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca em camundongos sem S-nitrosilação da β-*cys93. Ver também comentário sobre o papel cardioprotetor da hemoglobina S-nitrosilada de hemácias em Piantadosi C.A. pp. 4402-4403*)

Aspectos fisiológicos

Coggins, M.P., Bloch, K.D., 2007. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 1877–1885.

Diesen, D.L., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2008. Hypoxic vasodilation by red blood cells evidence for an S-nitrosothiol-based signal. Circ. Res. 103, 545–553. (*Um S-nitrosotiol originado pelas hemácias medeia a vasodilatação hipóxica pelas hemácias*)

Erusalimsky, J.D., Moncada, S., 2007. Nitric oxide and mitochondrial signalling from physiology to pathophysiology. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 2524–2531. (*Revisa a evidência de que a ligação de NO a citocromo c oxidase evoca eventos de sinalização intracelular*)

Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288, 3734ess reClassic.

Garthwaite, J., 2008. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. Eur. J. Neurosci. 27, 2783–2802. (*Diversas maneiras em que a ativação do receptor de NO inicia alterações na excitabilidade neuronal e força sináptica, agindo pré ou pós-sinapticamente*)

Ghimire, K., et al., 2017. Nitric oxide: what’s new to NO? Am. J. Physiol. Cell Physiol. 312, C254–C262. (*Ampla discussão incluindo a remodelação da parede do vaso. “Em microvasos e particularmente nos capilares, o NO, juntamente com os fatores de crescimento, é importante para promover a formação de novos vasos, um processo denominado angiogênese”*)

Kraehling, J.R., Sessa, W.C., 2017. Contemporary approaches to modulating the nitric oxide-cGMP pathway in cardiovascular disease. Circ. Res. 120, 1174–1182. (*Discute a remodelação dos vasos sanguíneos e abordagens para melhorar a geração e biodisponibilidade do NO endotelial. Também aborda as oportunidades terapêuticas que visam à ativação da GCs*)

Nelson, R.J., Demas, G.E., Huang, P.L., et al., 1995. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. Nature 378, 383–386. (*“Um grande aumento do comportamento agressivo e comportamento sexual inapropriado e excessivo em camundongos knock-out para a NOS neuronal”*)

Seddon, M.D., Chowienczyk, P.J., Brett, S.E., et al., 2008. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. Circulation 117,

1991–1996. (*Troca de paradigma? – bem possível; ver a próxima referência*)

Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. Circulation 119, 2656–2662. (*A NOS neuronal local derivada de NO regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por NOS3*)

Straub, A.C., Lohman, A.W., Billaud, M., et al., 2012. Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signalling. Nature 491, 473–477. (*Ver também o editorial anexo Gladwyn, M.T., Kim-Shapiro, D.B., 2012. Nitric oxide caught in traffic. Nature 491, 344-345.*)

Toda, N., Okamura, T., 2003. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. Pharmacol. Rev. 55, 271–324.

Vallance, P., Leiper, J., 2004. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1023–1030.

Victor, V.M., Núñez, C., D'Ocón, P., et al., 2009. Regulation of oxygen distribution in tissues by endothelial nitric oxide. Circ. Res. 104, 1178–1183. (*NO liberado endogenamente inibe a citocromo c oxidase e pode modular o consumo de O_2 pelo tecido e regular a distribuição de O_2 para os tecidos adjacentes*)

Aspectos patológicos

Caplin, B., Leiper, J., 2012. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 32, 1343–1353. (*Revisão descrevendo bioquímica e fisiologia básicas das metilargininas endógenas, analisando o seu papel na patogênese da doença e o potencial de regulação terapêutica dessas moléculas*)

Ricciardolo, F.L.M., Sterk, P.J., Gaston, B., et al., 2004. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol. Rev. 84, 731–765.

Aspectos clínicos e terapêuticos

Griffiths, M.J.D., Evans, T.W., 2005. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. N. Engl. J. Med. 353, 2683–2695. (*Conclui que, com base nas evidências disponíveis, o NO inalado não é eficaz nos pacientes com lesão pulmonar aguda, mas pode ser útil como uma medida a curto prazo na hipoxia aguda com ou sem hipertensão pulmonar*)

Lidder, S., Webb, A.J., 2013. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate–nitrite–nitric oxide pathway. Br. J. Clin. Pharmacol. 75, 677–696.

Lundberg, J.O., Gladwin, M.T., Weitzberg, E., 2015. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. Nat. Rev. Drug Discov. 14, 623–641. (*Discute novas vias para melhorar a atividade da NO sintase; formas de amplificar a via nitrato-nitrito-NO; novas classes de fármacos doadores de NO; fármacos que limitam o metabolismo do NO através de efeitos sobre espécies reativas de oxigênio; e formas de modular fosfodiesterases a jusante e GCs, enfocando doenças cardiovasculares*)

Malmström, R.E., Törnberg, D.C., Settergren, G., et al., 2003. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168, 114–120. (*Em seres humanos, a acetilcolina desencadeia um aumento, dependente da dose, de NO no ar exalado; a liberação de NO por agonistas vasoativos pode ser medida* online *no ar exalado de porcos e humanos*)

Miller, M.R., Megson, I.L., 2007. Review – Recent developments in nitric oxide donor drugs. Br. J. Pharmacol. 151, 305–321. (*Explora alguns dos mais promissores avanços no desenvolvimento de fármacos doadores de NO e os desafios associados com o NO como agente terapêutico*)

Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2005. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102, 2531–2536. (*As células falciformes apresentam deficiência de* S-*nitrosotiol nas membranas e sua capacidade de mediar a vasodilatação hipóxica mostra-se prejudicada; a magnitude dessas deficiências correlaciona-se com a gravidade clínica da doença*)

Monóxido de carbono como possível mediador

Leffler, C.W., Parfenova, H., Jaggar, J.H., 2011. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. Am. J. Physiol. 301, H1–H11.

Motterlini, R., Foresti, R., 2017. Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 312, C302–C313.

Wu, L., Wang, R., 2005. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. Pharmacol. Rev. 57, 585–630.

Sulfeto de hidrogênio como possível mediador

Elies, J., Scragg, J.L., Boyle, J.P., 2016. Regulation of the T-type Ca^{2+} channel Cav3.2 by hydrogen sulfide: emerging controversies concerning the role of H_2S in nociception. J. Physiol. (Lond.) 594, 4119–4129. (*Evidência de que o H_2S modula os canais de Ca^{2+} do tipo T ativados por baixa voltagem e discrimina entre os diferentes subtipos de canais de Ca^{2+} tipo T, modulando seletivamente o Cav3.2, enquanto Cav3.1 e Cav3.3 não são afetados*)

Li, L., Rose, P., Moore, P.K., 2011. Hydrogen sulfide and cell signaling. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 51, 169–187. (*H_2S inibe a citocromo c oxidase e reduz a produção de energia celular; também ativa a K-ATP e os canais de receptor de potencial transitório (TRP), mas em geral inibe canais de K^+ sensíveis a Ca^{2+} (BKCa) de grande condutância, canais de cálcio do tipo T e M. O H_2S pode inibir ou ativar a translocação nuclear NF-kappa B enquanto afeta a atividade de numerosas quinases, incluindo a proteinoquinase p38 ativada por mitógeno (p38 MAPK), quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e Akt*)

Reiffenstein, R.J., Hulbert, W.C., Roth, S.H., 1992. Toxicology of hydrogen sulfide. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32, 109–134.

Szabo, C., 2007. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat. Rev. Drug Discov. 6, 917–935.

[1] As substâncias puras (NO, CO e H_2S) são gases em temperatura ambiente e pressão atmosférica normal, e quando o NO puro é administrado terapeuticamente (ver p. 265 e boxe clínico, p. 267) é na forma de um gás; quando formados endogenamente, os gases são, é claro, dissolvidos nos líquidos intra e extracelulares.

[2] A NOS3 não é restrita ao endotélio. Está presente também nos miócitos cardíacos, células mesangiais renais, osteoblastos e osteoclastos, epitélio respiratório e em pequenas quantidades nas plaquetas, de modo que o termo eNOS é, de certa forma, enganador.

[3] É possível que parte do NO produzido em animais sadios em condições basais seja produto da ação da NOS2, a exemplo da forma induzível da ciclo-oxigenase, que é ativa em condições basais (ver Capítulo 18) – é controverso se isso é assim porque há uma fração de NOS2 expressa mesmo em ausência de qualquer patologia ou porque existe "patologia" em mamíferos saudáveis (p. ex., em relação à microflora intestinal) suficiente para induzi-la.

[4] Como explicado no Capítulo 4, os agonistas β_2 também agem diretamente nas células da musculatura lisa, causando relaxamento via cAMP.

[5] O ácido ascórbico libera o NO da SNAP, mas acelera a degradação do NO em solução, o que poderia explicar essa divergência.

[6] Pela Associação Americana para o Avanço da Ciência em 1992.

Coração 22

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo apresenta uma visão global da função cardíaca quanto a eletrofisiologia, contração, consumo de oxigênio e fluxo sanguíneo coronariano, controle autônomico e dos peptídios natriuréticos como base para a compreensão dos efeitos de fármacos sobre o coração e sua posição no tratamento das cardiopatias. O foco são os agentes que atuam diretamente no coração, como os fármacos antiarrítmicos e os que aumentam a força de contração (especialmente a digoxina); assim como fármacos antianginosos que atuam indiretamente pela redução do trabalho cardíaco. A forma mais comum de cardiopatia é causada por ateroma nas artérias coronárias, complicada por trombose nas placas ateromatosas rompidas; os fármacos usados no tratamento e na prevenção dessas ocorrências são considerados nos Capítulos 24 e 25. A insuficiência cardíaca é tratada principalmente com fármacos que atuam de maneira indireta no coração por meio de ações na musculatura lisa vascular, discutidos no Capítulo 23, com diuréticos (ver Capítulo 30) e com antagonistas de receptores beta-adrenérgicos (ver Capítulo 15).

INTRODU3ΓO

Neste capítulo, serão examinados os efeitos de fármacos sobre o coração, sob três tópicos principais:

1. Frequência e ritmo.

2. Contração do miocárdio.
3. Metabolismo e fluxo sanguíneo.

Naturalmente, os efeitos de fármacos nesses aspectos da função cardíaca não são independentes entre si. Por exemplo, se um fármaco afetar as propriedades elétricas da membrana celular do miocárdio, provavelmente influenciará o ritmo cardíaco e a contração miocárdica. De modo semelhante, um fármaco que afete a contração, inevitavelmente, alterará também o metabolismo e o fluxo sanguíneo. Não obstante, do ponto de vista terapêutico, essas três classes de efeitos representam objetivos clínicos distintos com relação ao tratamento, respectivamente, de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana (como ocorre durante a angina de peito ou o infarto agudo do miocárdio [IAM]).

FISIOLOGIA DA FUNЗГO CARDHACA

FREQUKNCIA E RITMO CARDHACOS

As câmaras cardíacas normalmente se contraem de maneira coordenada, bombeando sangue eficientemente por uma via determinada pelas valvas. A coordenação da contração é efetuada por um sistema de condução especializado. O *ritmo sinusal* normal é gerado por impulsos de *marca-passo* que se originam no nó sinoatrial (SA) e são conduzidos em sequência, através de átrios, nó atrioventricular (AV), feixe de His, fibras de Purkinje e ventrículos. As células cardíacas devem sua excitabilidade elétrica a canais da membrana plasmática sensíveis à voltagem, seletivos para vários íons, incluindo Na^+, K^+ e Ca^{2+}, cujas estrutura e função estão descritas no Capítulo 4. As características eletrofisiológicas do músculo cardíaco que o distinguem de outros tecidos excitáveis incluem:

- Atividade de marca-passo
- Ausência de corrente de Na^+ rápida nos nós SA e AV, em que a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} inicia os potenciais de ação
- Potencial de ação prolongado (“platô”) e período refratário longo
- Influxo de Ca^{2+} durante o platô.

Várias dessas características especiais do ritmo cardíaco relacionam-se com as correntes de Ca^{2+}. O coração contém canais de cálcio *intracelulares* (p. ex., os receptores de rianodina e canais de cálcio ativados por trifosfato de inositol, descritos no Capítulo 4, que são importantes na contração do miocárdio) e canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana plasmática, que são importantes para o controle de frequência e ritmo cardíacos. O principal tipo de canal de cálcio voltagem-dependente no miocárdio funcional do adulto é o canal tipo L, que também é importante na musculatura lisa vascular; os canais do tipo L são importantes em regiões especializadas em condução, bem como no miocárdio ativo.

O potencial de ação de uma célula muscular cardíaca ideal é mostrado na Figura 22.1A e se divide em cinco fases: 0 (despolarização rápida), 1 (repolarização parcial), 2 (platô), 3 (repolarização) e 4 (marca-passo).

▼ Os mecanismos iônicos subjacentes a estas fases podem ser resumidos como mostrado a seguir.

Fase 0, *despolarização rápida*, ocorre quando o potencial de membrana alcança um limiar de disparo crítico (cerca de −60 mV), no qual a corrente de entrada de Na^{+} que passa através dos canais de sódio voltagem-dependentes torna-se grande o suficiente para produzir uma despolarização regenerativa ("tudo ou nada"). Esse mecanismo é o mesmo responsável pela geração de potencial de ação nos neurônios (ver Capítulo 4). A ativação dos canais de sódio por despolarização da membrana é transitória, e se a membrana permanecer despolarizada por mais que alguns milissegundos, esses canais se fecharão novamente (inativação). Encontram-se, portanto, fechados durante o platô do potencial de ação e permanecem indisponíveis para início de outro potencial de ação até que a membrana se repolarize.

Fase 1, *repolarização parcial*, ocorre à medida que a corrente de Na^{+} é inativada. Pode haver, também, uma corrente de saída transitória, sensível à voltagem.

Fase 2, o *platô*, decorre de uma corrente de entrada de Ca^{2+}. Os canais de cálcio mostram um padrão de ativação e inativação sensível à voltagem, qualitativamente semelhante aos canais de sódio, mas com uma evolução temporal muito mais lenta. O platô é auxiliado por uma propriedade especial da membrana do músculo cardíaco conhecida como retificação em sentido interno, o que significa que a condutância ao K^+ cai a um nível baixo quando a membrana é despolarizada. Por causa disso, há pouca tendência para uma corrente de saída de K^+ que restaure o potencial de repouso da membrana durante o platô, de modo que uma corrente de entrada de Ca^{2+} relativamente pequena é suficiente para manter o platô. Uma corrente de sódio persistente (I_{Nap}) também contribui para o platô; este é muito pequeno comparado com o componente rápido da corrente de sódio, mas à medida que flui ao longo do potencial de ação, contribui substancialmente para a carga de sódio durante cada ciclo cardíaco e é um dos principais contribuintes para arritmias isquêmicas e um alvo farmacológico (p. 284).

Fase 3, *repolarização*, ocorre à medida que é inativada a corrente de Ca^{2+} e é ativada uma corrente de saída retificadora de K^+ tardia (análoga, porém muito mais lenta que a corrente de K^+ que causa repolarização em fibras nervosas; ver Capítulo 4), produzindo uma corrente de saída de K^+. Esta é ampliada por outra corrente de K^+, que é ativada por altas concentrações intracelulares de Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, durante o platô e, às vezes, também por outras correntes de K^+, incluindo uma por meio de canais ativados pela acetilcolina (p. 277), e outra que é ativada pelo ácido araquidônico liberado em condições patológicas, como no IAM.

Fase 4, o *potencial de marca-passo*, é uma despolarização gradual durante a diástole. A atividade de marca-passo é normalmente encontrada somente em tecido nodal e de condução. O potencial de marca-passo é causado por uma combinação do aumento das correntes de entrada com o declínio das correntes de saída durante a diástole. Em geral, é mais rápido nas células do nó SA, que, portanto, atuam como marca-passo para o coração inteiro. As células do nó SA têm uma condutância basal maior para Na^+ do que os miócitos atriais ou ventriculares, levando à maior corrente basal de entrada. Além disso, a inativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes gradualmente diminui durante a diástole, resultando em uma crescente corrente de entrada de Ca^{2+} no período final desse processo. A ativação de canais de cálcio do tipo T durante a fase final da diástole contribui para a atividade de marca-passo do nó SA. O potencial de membrana negativo no início da diástole ativa um canal de cátions que é permeável ao Na^+ e K^+ e dá origem a mais uma corrente de entrada denominada If.[1] Um inibidor desta corrente, a **ivabradina**, provoca bradicardia e é usado terapeuticamente (ver adiante). Várias correntes de saída voltagem e tempo-dependentes desempenham também seu papel: a corrente de K^+ retificadora tardia (I_K), que é ativada durante o potencial de ação, é “desligada” pelo potencial de membrana negativo no início da diástole. A corrente originada pela bomba eletrogênica de Na^+/K^+ também contribui para a corrente de saída durante o potencial de marca-passo.

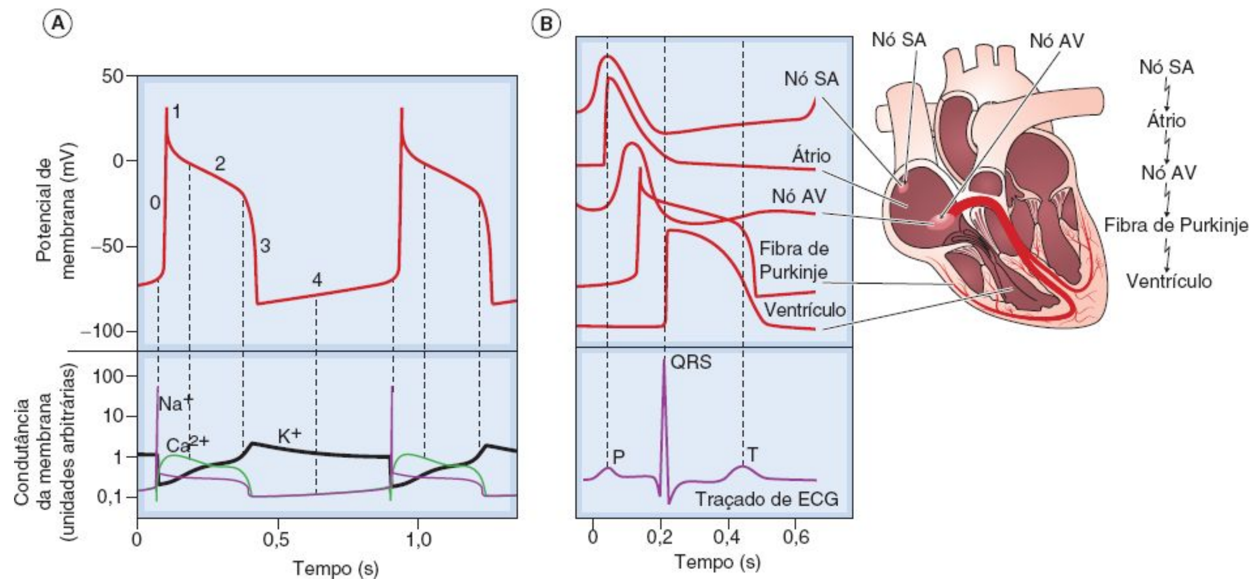


Figura 22.1 **Potencial de ação cardíaco. A.** Fases do potencial de ação: *0*, despolarização rápida; *1*, repolarização parcial; *2*, platô; *3*, repolarização; *4*, despolarização de marca-passo. O painel inferior mostra as alterações acompanhantes na condutância da membrana para Na^{+}, K^{+} e Ca^{2+}. **B.** Condução do impulso através do coração com o traçado do eletrocardiograma (ECG) correspondente. Observe que o retardo mais longo ocorre no nó atrioventricular (AV), em que o potencial de ação tem uma onda caracteristicamente lenta. *SA*, sinoatrial.

A Figura 22.1B mostra a configuração do potencial de ação em diferentes partes do coração. A fase 0 está ausente nas regiões nodais, em que a velocidade de condução é correspondentemente lenta (~5 cm/s), em comparação com outras regiões, como as fibras de Purkinje (velocidade de condução de ~200 cm/s), que transmitem o potencial de ação rapidamente aos ventrículos. As regiões que necessitam de uma corrente de entrada rápida apresentam um período refratário muito mais prolongado do que as regiões de condução rápida. Isso só ocorre porque leva um tempo considerável (algumas centenas de milissegundos) para a recuperação da corrente de entrada lenta após sua inativação durante o potencial de ação, e porque o período refratário ultrapassa o potencial de ação. Nas fibras de condução rápida, a inativação da corrente de Na^{+} recupera-se rapidamente e a célula se torna excitável, novamente, quase no momento em que é repolarizada.

O padrão organizado do ritmo sinusal pode alterar-se por cardiopatia ou pela ação de fármacos ou hormônios circulantes, e uma aplicação terapêutica importante dos fármacos é restaurar um ritmo cardíaco normal no local em que tenha sido alterado. A causa mais comum de arritmia cardíaca é a cardiopatia isquêmica, e muitas mortes após IAM resultam da *fibrilação ventricular* (FV), e não diretamente por falha da estrutura contrátil devido à morte de miócitos cardíacos. A fibrilação é um estado no qual as câmaras do coração param de contrair-se de modo coordenado, pois o ritmo é substituído por atividade elétrica caótica, causando contrações rápidas e descoordenadas nos ventrículos ou átrios que não suportam o débito cardíaco das câmaras afetadas.

Distъrbios do ritmo cardнaco

Clinicamente, as arritmias são classificadas de acordo com:

- Local de origem da anormalidade – atriais, juncionais ou ventriculares
- Aumento da frequência (*taquicardia*) ou sua diminuição (*bradicardia*).

As arritmias podem causar palpitações (percepção dos batimentos cardíacos) ou sintomas de hipoperfusão cerebral (sensação de desmaio iminente ou perda de consciência). Seu diagnóstico depende do ECG de superfície, e os detalhes estão além do propósito deste livro – ver Opie e Gersh (2013). Os tipos mais comuns de taquiarritmia são a *fibrilação atrial* (FA), em que os batimentos cardíacos são completamente irregulares, e a *taquicardia supraventricular* (TSV), em que os batimentos cardíacos são rápidos, mas regulares. São comuns os batimentos ectópicos ocasionais (ventriculares ou supraventriculares). As taquiarritmias ventriculares sustentadas são menos comuns, porém muito mais graves; incluem a *taquicardia ventricular* e a *fibrilação ventricular*, nas quais a atividade elétrica nos ventrículos é completamente caótica e o débito cardíaco cessa. As bradiarritmias incluem vários tipos de *bloqueio cardíaco* (p. ex., no nó AV ou SA) e a parada completa da atividade elétrica ("*parada assistólica*"). Em geral, não se sabe ao certo quais dentre os vários mecanismos discutidos adiante são responsáveis. Estes mecanismos celulares, todavia, fornecem um ponto de

partida útil para compreender como funcionam os antiarrítmicos. Quatro fenômenos básicos são subjacentes aos distúrbios do ritmo cardíaco:

1. Retardo da pós-despolarização.
2. Reentrada.
3. Atividade de marca-passo ectópico.
4. Bloqueio cardíaco.

A principal causa de retardo da pós-despolarização é uma $[Ca^{2+}]_i$ anormalmente elevada, o que desencadeia uma corrente de entrada e, por isso, uma série de potenciais de ação anormais (Figura 22.2). A pós-despolarização decorre de uma corrente de entrada resultante, conhecida como corrente de entrada transitória. Uma elevação da $[Ca^{2+}]_i$ ativa a troca de Na^+/Ca^{2+}. Isso transfere um Ca^{2+} para fora da célula, em troca da entrada de três Na^+, resultando em influxo de uma carga positiva e, por isso, em despolarização da membrana. A $[Ca^{2+}]_i$ aumentada também contribui para a despolarização através da abertura dos canais de cátions não seletivos na membrana plasmática. Consequentemente, a hipercalcemia (que eleva a entrada de Ca^{2+}) promove a pós-despolarização. A hipopotassemia também influencia a repolarização, por meio de um efeito sobre o mecanismo de comporta dos canais de potássio retificadores tardios cardíacos. Muitos fármacos, inclusive aqueles cujos principais efeitos são exercidos sobre outros órgãos, retardam a repolarização cardíaca por ligação ao potássio ou a outros canais cardíacos ou por influência de concentrações de eletrólitos (Roden, 2008). A repolarização retardada, evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT no ECG, aumenta a entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando à pós-despolarização, que traz o risco de causar arritmias ventriculares perigosas. O prolongamento do intervalo QT é uma preocupação no desenvolvimento de fármacos (ver Fármacos antiarrítmicos, pp. 279-283; ver Capítulo 60).

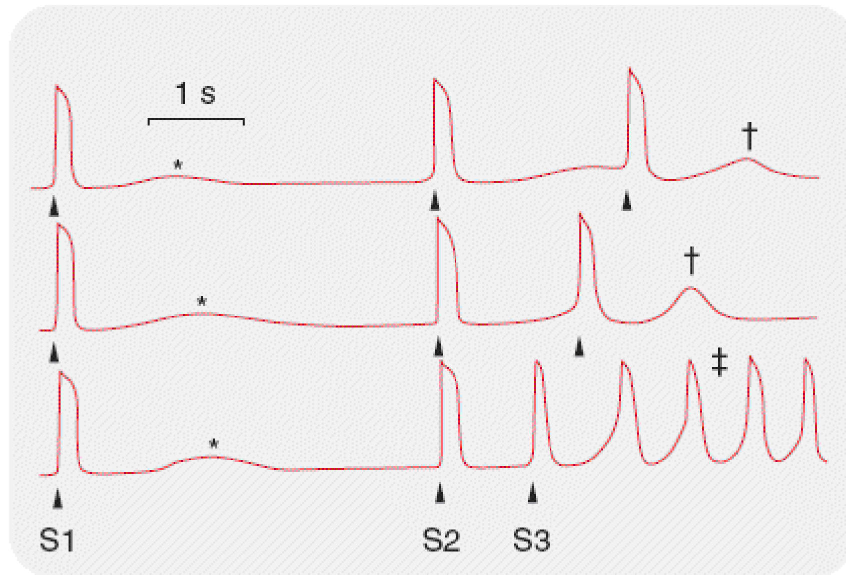


Figura 22.2 Pós-despolarização em músculo cardíaco registrada em seio coronário de cão na presença de norepinefrina. O primeiro estímulo (S1) causa um potencial de ação seguido por uma pequena pós-despolarização. À medida que diminui o intervalo S2-S3, a pós-despolarização fica maior (†) até que desencadeia uma série indefinida de potenciais de ação (‡). (Adaptada de Wit, A.L., Cranefield, P.F., 1977. Circ. Res. 41, 435.)

Normalmente, o potencial de ação cardíaco extingue-se depois de ter ativado os ventrículos, porque é cercado pelo tecido refratário, que acabou de atravessar. A *reentrada* (Figura 22.3) descreve uma situação em que o impulso reexcita regiões do miocárdio depois de passado o período refratário, causando circulação contínua dos potenciais de ação. Pode resultar de anomalias anatômicas ou, mais frequentemente, de lesão do miocárdio. A reentrada é subjacente a muitos tipos de arritmias, cujo padrão depende do local do circuito reentrante, que pode estar em átrios, ventrículos ou tecido nodal. Um simples anel de tecido pode dar origem a um ritmo reentrante se houver um bloqueio de condução transitório ou unidirecional. Normalmente, um impulso originado em qualquer ponto do anel se propagará em ambas as direções e será extinto quando os dois impulsos se encontrarem, mas, se uma área lesionada causar um bloqueio transitório (de modo que um impulso seja bloqueado, mas o segundo consiga atravessar; Figura 22.3) ou um bloqueio unidirecional, poderá ocorrer circulação contínua do impulso. Isso é conhecido como *movimento circular* e foi

demonstrado, experimentalmente, em anéis de tecidos de águas-vivas há muitos anos.

Embora o marca-passo fisiológico resida no nó SA, outros tecidos cardíacos podem assumir atividade de marca-passo. Isso fornece um mecanismo de segurança na eventualidade de uma falha do nó SA, mas também pode desencadear taquiarritmias. A atividade ectópica de marca-passo é incentivada pela atividade simpática e por despolarização parcial, que pode ocorrer durante isquemia. As catecolaminas, atuando sobre receptores β_1-adrenérgicos (p. 276, aumentam a taxa de despolarização durante a fase 4 e podem fazer com que partes normalmente em repouso do coração assumam um ritmo espontâneo. Várias taquiarritmias (p. ex., FA paroxística) podem ser desencadeadas por circunstâncias associadas ao aumento da atividade simpática. A dor (p. ex., durante o IAM) desencadeia a descarga simpática e a liberação de epinefrina da glândula suprarrenal, aumentando a excitabilidade miocárdica. A despolarização parcial decorrente de lesão isquêmica também causa atividade anormal de marca-passo.

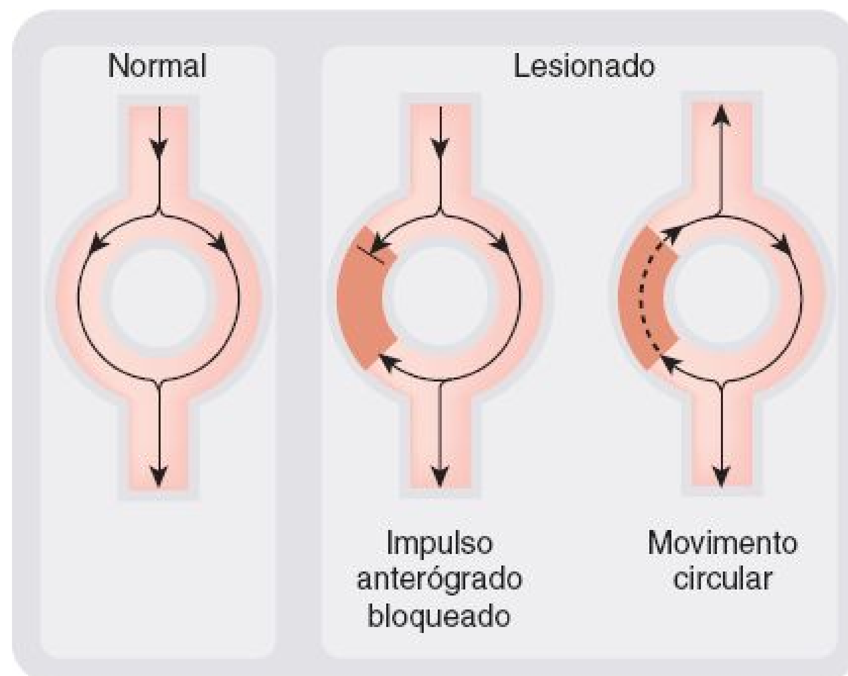


Figura 22.3 Geração de um ritmo reentrante por uma área de miocárdio lesionada. A área lesionada (*marrom*) conduz apenas em uma direção. Isso

perturba o padrão normal de condução e permite que ocorra circulação contínua do impulso.

O *bloqueio cardíaco* decorre de fibrose ou lesão isquêmica do sistema de condução (muitas vezes no nó AV). No bloqueio cardíaco completo, os átrios e ventrículos batem independentemente entre si, pulsando os ventrículos em uma frequência lenta determinada pelo marca-passo, que assume o comando distalmente ao bloqueio. Uma falha completa esporádica da condução AV causa períodos súbitos de perda de consciência (crises de Stokes-Adams) e é tratada pela implantação de um marca-passo artificial.

Arritmias cardíacas 

- As arritmias originam-se em decorrência de:
  - Retardo da pos-despolarizacao, que desencadeia batimentos ectópicos
  - Reentrada, decorrente de bloqueio parcial de condução
  - Atividade ectópica de marca-passo
  - Bloqueio cardíaco
- O retardo da pos-despolarizacao é causado por uma corrente de entrada associada a Ca^{2+} intracelular anormalmente elevado
- A reentrada é facilitada quando partes do miocárdio são despolarizadas em decorrência de uma doença
- A atividade ectópica de marca-passo é exacerbada pela atividade simpática
- O bloqueio cardíaco advém de doença no sistema de condução, especialmente do nó atrioventricular
- Clinicamente, as arritmias estão divididas:
  - De acordo com seu local de origem (supraventricular e ventricular)
  - De acordo com aumento ou diminuição da frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia).

CONTRA3ГO CARDHACA

O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico ventricular esquerdo médio (*i. e.*, o volume de sangue ejetado do ventrículo em cada batimento). A frequência cardíaca é controlada pela divisão autônoma do sistema nervoso (ver Capítulos 13 a 15 e pp. 276-277). O volume sistólico é determinado por uma combinação de fatores, inclusive alguns intrínsecos ao próprio coração e outros fatores hemodinâmicos extrínsecos. Os fatores intrínsecos regulam a contratilidade do miocárdio por intermédio de $[Ca^{2+}]_i$ e ATP, e são sensíveis a vários fármacos e processos patológicos. Os fatores circulatórios extrínsecos incluem a elasticidade e o estado contrátil das artérias e veias, além do volume e da viscosidade do sangue, que determinam, em conjunto, a carga cardíaca (pré-carga e pós-carga, ver adiante). Os fármacos que influenciam esses fatores circulatórios são de fundamental importância no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Eles são tratados no Capítulo 23.

Contratilidade e viabilidade do mioc6rdio

O maquinário contrátil do músculo estriado do miocárdio é basicamente o mesmo que o do músculo estriado voluntário (ver Capítulo 4). Envolve a ligação de Ca^{2+} à troponina C; isso muda a conformação do complexo da troponina, permitindo formação de pontes cruzadas da miosina com a actina e início da contração. A **levosimendana** (um fármaco utilizado em alguns países para o tratamento de insuficiência cardíaca descompensada; ver Capítulo 23) aumenta a força da contração cardíaca por ligação com a troponina C e sensibilização desta última à ação do Ca^{2+}.

▼ Muitos efeitos medicamentosos sobre a contratilidade cardíaca podem ser explicados em termos de ações sobre a $[Ca^{2+}]_i$, por meio de efeitos sobre os canais de cálcio na membrana plasmática ou no retículo sarcoplasmático, ou sobre a bomba de Na^+/K^+, que influencia indiretamente a bomba de Na^+/Ca^{2+} (p. 283). Outros fatores que afetam a força de contração são a disponibilidade de oxigênio e uma fonte de energia metabólica, tal como os ácidos graxos livres. O *atordoamento* do miocárdio – disfunção contrátil que persiste

depois de isquemia e reperfusão apesar da restauração do fluxo sanguíneo e ausência de necrose cardíaca – ainda não foi completamente entendido, mas pode ser clinicamente importante. Seu inverso é conhecido como *pré-condicionamento isquêmico*; isso se refere a uma melhora da capacidade de suportar isquemia após episódios isquêmicos prévios. Este estado potencialmente benéfico também poderia ser clinicamente importante. Há algumas evidências de que seja mediado por *adenosina* (ver Capítulo 17), que se acumula quando há depleção de ATP. A adenosina exógena propicia proteção semelhante à causada pelo pré-condicionamento isquêmico, e o bloqueio dos receptores de adenosina impede o efeito protetor do pré-condicionamento (Eltzschig *et al*., 2012). Há considerável interesse em desenvolver estratégias para minimizar os efeitos prejudiciais da isquemia enquanto se maximiza o pré-condicionamento, mas os ensaios clínicos até agora têm sido negativos, e a tradução para a terapêutica é repleta de dificuldades (Heusch, 2017).

Curvas de funзгo ventricular e insuficiкncia cardнaca

A força de contração do coração é determinada, em parte, por sua contratilidade intrínseca (que, como descrito anteriormente, depende da $[Ca^{2+}]_i$ e da disponibilidade de ATP), e, em parte, por fatores hemodinâmicos extrínsecos que afetam o volume diastólico final e, por isso, o comprimento das fibras musculares em repouso. O volume diastólico final é determinado pela pressão diastólica final, e seu efeito sobre o trabalho de batimento é expresso na lei de Frank-Starling do coração, que reflete uma propriedade inerente do sistema contrátil. A lei de Frank-Starling pode ser representada como uma curva de função ventricular (Figura 22.4). A área dentro da curva pressão-volume durante o ciclo cardíaco fornece uma medida do trabalho de batimento ventricular. É dada, aproximadamente, pelo produto do volume sistólico e pressão arterial média. Como Starling demonstrou, fatores extrínsecos ao coração afetam seu desempenho de

vários modos, sendo particularmente importantes para o aumento de carga dois padrões de resposta:

1. Aumento da pressão de enchimento cardíaco (*pré-carga*), causado por crescimento do volume sanguíneo ou por venoconstrição, eleva o volume diastólico final ventricular. Isso aumenta o volume sistólico e, portanto, o débito cardíaco e a pressão arterial média. Tanto o trabalho cardíaco como o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.
2. A constrição de vasos de resistência aumenta a *pós-carga*. O volume diastólico final e, por isso, o trabalho para o batimento, ficam inicialmente inalterados, mas o trabalho de batimento constante em face da resistência vascular maior reduz o volume sistólico e, portanto, aumenta o volume diastólico final. Isso, por sua vez, aumenta o trabalho de batimento até que o estado de equilíbrio seja restabelecido com elevação do volume diastólico final e o mesmo débito cardíaco anterior. Como acontece com a pré-carga maior, o trabalho cardíaco e o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.

A pressão de enchimento ventricular normal é de apenas alguns centímetros de água, na parte íngreme da curva de função ventricular, de modo que um grande aumento do trabalho de batimento pode ser atingido com apenas um reduzido aumento da pressão de enchimento. O mecanismo de Starling tem um papel discreto no controle do débito cardíaco em indivíduos sadios (p. ex., durante exercício), porque as alterações da contratilidade, principalmente em decorrência de alterações da atividade nervosa simpática, atingem a regulação necessária sem qualquer aumento da pressão de enchimento ventricular (ver Figura 22.4). Diferentemente, o coração desnervado em pacientes que tenham recebido um transplante cardíaco depende do mecanismo de Starling para aumentar o débito cardíaco durante exercício.

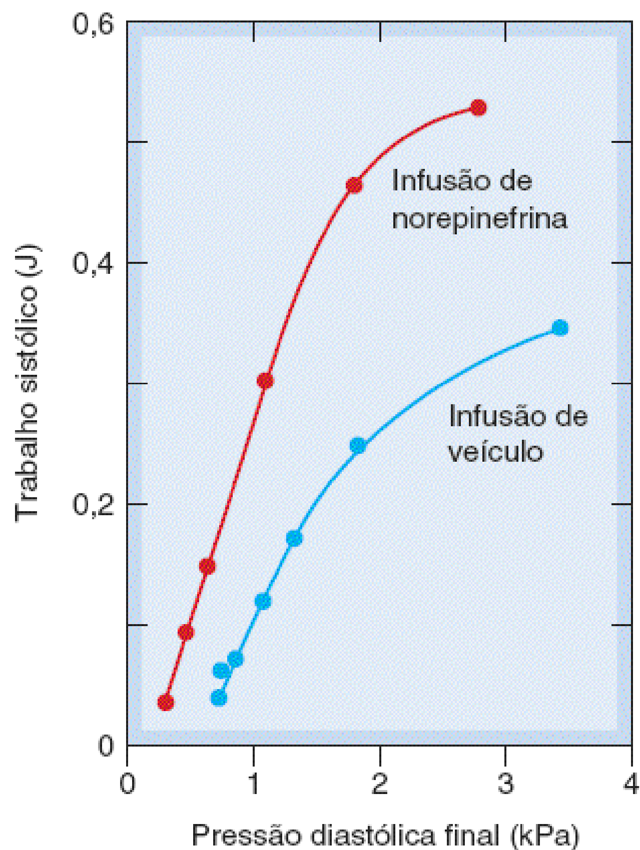


Figura 22.4 **Curvas de função ventricular no cão.** A infusão de soro fisiológico aumenta o volume sanguíneo e, por isso, a pressão diastólica final. Isso aumenta o trabalho sistólico (controle "extrínseco"), aumentando a força de contração do coração. Essa relação é chamada curva de Starling. A norepinefrina tem uma ação direta sobre o coração (controle "intrínseco"), aumentando a inclinação da curva de Starling. (Redesenhada de Sarnoff, S.J. *et al.*, 1960. Circ. Res. 8, 1108.)

Na insuficiência cardíaca, o débito não é suficiente para satisfazer as necessidades do organismo. Nas fases iniciais isso ocorre somente quando a demanda aumenta durante o exercício; mais tarde, no entanto, com o avanço da doença, a insuficiência de débito manifesta-se também no repouso. Suas causas são muitas, mais frequentemente a cardiopatia isquêmica. Nos pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23), o coração pode não ser capaz de oferecer tanto sangue quanto os tecidos precisam, mesmo quando sua contratilidade está aumentada por atividade simpática. Nessas condições, a curva de função ventricular basal (p. ex., em repouso) fica muito deprimida e há uma reserva insuficiente no sentido de contratilidade

extra que possa ser obtida por atividade simpática para possibilitar que o débito cardíaco seja mantido durante exercício sem um grande aumento da pressão venosa central (ver Figura 22.4). O edema de tecidos periféricos (aparente nos membros inferiores) e dos pulmões (causando falta de ar) é uma consequência importante da insuficiência cardíaca. É causado pelo aumento da pressão venosa e retenção de Na^+ (ver Capítulo 23).

CONSUMO DE OXIGKNIO PELO MIOCБRDIO E FLUXO SANGUHNEO CORONARIANO

Relativamente às suas grandes necessidades metabólicas, o coração é um dos tecidos com pior perfusão no organismo e está, portanto, em maior risco de dano isquêmico. O fluxo coronariano é, em circunstâncias normais, estreitamente relacionado com o consumo de oxigênio pelo miocárdio, e ambos mudam dentro de uma faixa de quase 10 vezes entre as condições de repouso e o exercício máximo. A maioria dos fármacos que influenciam o metabolismo cardíaco o faz indiretamente, influenciando o fluxo sanguíneo coronariano.[2]

Contração miocárdica 

- Os fatores controladores são:
  - Contratilidade intrínseca do miocárdio
  - Fatores circulatórios extrínsecos
- A contratilidade do miocárdio depende, criticamente, do Ca^{2+} intracelular e, por isso, de:
  - Entrada de Ca^{2+} através da membrana celular
  - Armazenamento de Ca^{2+}no retículo sarcoplasmático
- Os principais fatores que controlam a entrada de Ca^{2+} são:
  - Atividade dos canais de cálcio controlados por voltagem
  - Na+ intracelular, que afeta as trocas Ca^{2+}/N^{a+}
- Catecolaminas, glicosídios cardíacos e outros mediadores e fármacos influenciam esses fatores
- O controle extrínseco da contração cardíaca dá-se por intermédio da dependência do trabalho de batimento sobre o volume diastólico final, expresso na lei de Frank-Starling
- O trabalho cardíaco é afetado independentemente pela pós-carga (*i. e.*, resistência periférica e complacência arterial) e pela pré-carga (*i. e.*, pressão venosa central).

Fatores fisiolygicos

Os principais fatores fisiológicos que regulam o fluxo coronariano são:

- Fatores físicos
- Controle vascular por metabólitos
- Controle neural e humoral.

■ Fatores fнsicos

Durante a sístole, a pressão exercida pelo miocárdio sobre os vasos que o atravessam é igual ou superior à pressão de perfusão, de modo que ocorre fluxo coronariano somente durante a diástole. A diástole é abreviada mais que a sístole durante a taquicardia, reduzindo o período disponível para perfusão do miocárdio. Durante a diástole, a pressão de perfusão efetiva é igual à diferença entre as pressões aórtica e ventricular (Figura 22.5). Se a pressão aórtica diastólica cair ou se a pressão ventricular diastólica aumentar, a pressão de perfusão cairá (a menos que outros mecanismos de controle possam compensar), o mesmo ocorrendo com o fluxo sanguíneo coronariano. A estenose da válvula aórtica reduz a pressão aórtica, mas aumenta a pressão ventricular esquerda a montante da válvula estenosada e, portanto, reduz a pressão de perfusão coronária e, muitas vezes, causa dor torácica isquêmica (angina), mesmo na ausência de doença da arteria coronária por este mecanismo.

■ Controle vascular por metabylitos/mediadores

O controle vascular por metabólitos é o mecanismo mais importante pelo qual o fluxo coronariano é regulado. Uma redução da pressão parcial de oxigênio (PO_2) causa acentuada vasodilatação dos vasos coronarianos *in situ*, mas tem pouco efeito sobre tiras isoladas de artéria coronária. Isso sugere que seja uma alteração nos metabólitos produzidos pelas células miocárdicas, e não a alteração da PO_2 em si, que controla o estado dos vasos coronarianos. A *adenosina* é uma candidata popular a metabólito dilatador (ver Capítulo 17).

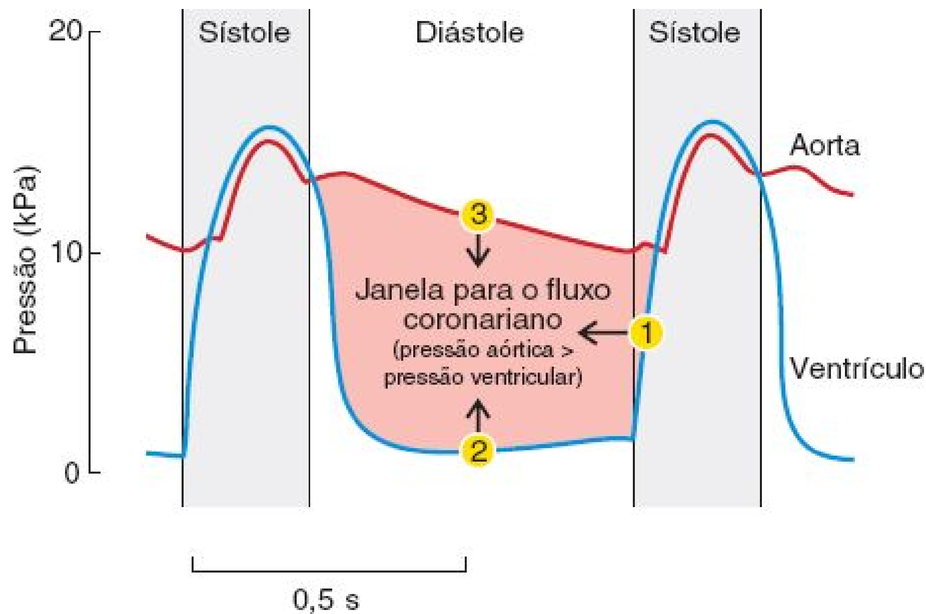


Figura 22.5 Fatores mecânicos que afetam o fluxo sanguíneo coronariano. A "janela" para o fluxo coronariano pode ser diminuída por: (*1*) encurtamento da diástole, quando aumenta a frequência cardíaca; (*2*) aumento da pressão diastólica final ventricular; e (*3*) redução da pressão arterial diastólica.

■ Controle neural e humoral

Os vasos coronarianos dispõem de densa inervação simpática, mas os nervos simpáticos (como as catecolaminas circulantes) exercem apenas um pequeno efeito direto sobre a circulação coronariana. Os grandes vasos coronarianos contêm receptores alfa-adrenérgicos que medeiam a vasoconstrição, enquanto os vasos menores têm receptores β_2-adrenérgicos que têm efeito dilatador. Os vasos coronarianos também são inervados por nervos purinérgicos, peptidérgicos e nitrérgicos, e a inibição seletiva de NOS1 reduz em cerca de um terço o fluxo sanguíneo coronariano basal em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais (Seddon *et al.*, 2009). As respostas coronárias vasculares à atividade mecânica e metabólica durante o exercício ou eventos patológicos sobrepujam os efeitos endócrinos e neurais.

CONTROLE AUTΦNOMO DO CORAЗГO

As divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso (ver Capítulos 13 a 15) exercem, independentemente, um efeito tônico sobre o coração em repouso e influenciam cada um dos aspectos da função cardíaca discutidos anteriormente, ou seja, a frequência e o ritmo, a contração, o metabolismo e o fluxo sanguíneo do miocárdio.

SISTEMA SIMPБTICO

Os principais efeitos de atividade simpática sobre o coração são:

- Aumento da força de contração (efeito *inotrópico* positivo; Figura 22.6)
- Aumento da frequência cardíaca (efeito *cronotrópico* positivo; Figura 22.7)
- Aumento do *automatismo* (*i. e.*, tendência para gerar batimentos ectópicos)
- Repolarização e *restauração da função* após despolarização cardíaca generalizada
- Redução da *eficiência* cardíaca (*i. e.*, o consumo de oxigênio aumenta mais que o trabalho cardíaco)
- Hipertrofia cardíaca (que parece ser mediada diretamente pela estimulação dos receptores adrenérgicos α e β do miocárdio, e não por alterações hemodinâmicas).

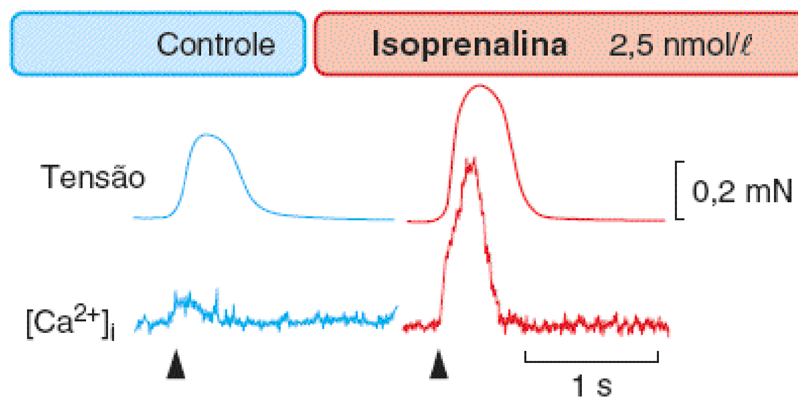


Figura 22.6 **O transiente de cálcio em músculo cardíaco de rã.** Um grupo de células recebeu injeção de um indicador fosforescente de Ca^{2+}, a equorina,

que permite que a $[Ca^{2+}]_i$ seja monitorada opticamente. A isoprenalina causa grande aumento na tensão e da $[Ca^{2+}]_i$ transitória causada por um estímulo elétrico (▲). (De Allen, D.G., Blinks, J.R., 1978. Nature 273, 509.)

Fluxo coronariano, isquemia e infarto agudo do miocárdio



- Em relação ao consumo de oxigênio, o coração tem irrigação menor do que a maioria dos órgãos
- O fluxo coronariano é controlado principalmente por:
  - Fatores físicos, incluindo a pressão transmural durante a sístole
  - Metabólitos vasodilatadores
- A inervação autônoma é de importância menor
- A isquemia coronariana geralmente decorre de aterosclerose e causa angina. Isquemia súbita geralmente é causada por trombose e pode resultar em IAM (morte de uma região do miocárdio)
- O espasmo coronariano pode causar angina (angina variante)
- A isquemia causa sobrecarga celular de Ca^{2+} e pode ser responsável por:
  - Morte celular
  - Arritmias.

▼ Esses efeitos resultam principalmente da ativação dos receptores β_1-adrenérgicos. Os efeitos β_1 das catecolaminas sobre o coração, embora complexos, provavelmente ocorrem todos por intermédio da ativação da adenilato ciclase, resultando no aumento do cAMP intracelular (ver Capítulo 3). O cAMP ativa a proteinoquinase A, que fosforila pontos nas subunidades α_1 dos canais de cálcio. Isso aumenta a probabilidade de que os canais se abram, elevando a corrente de entrada de Ca^{2+} e, assim, a força de contração cardíaca (ver Figura 22.6). A

ativação dos receptores β_1-adrenérgicos também aumenta a sensibilidade do maquinário contrátil ao Ca^{2+}, possivelmente pela fosforilação da troponina C; além disso, facilita a captura de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, desse modo aumentando a quantidade de Ca^{2+} disponível para liberação pelo potencial de ação. A resultante da ação das catecolaminas é elevar e tornar mais inclinada a curva de função ventricular (ver Figura 22.4). O aumento da frequência cardíaca resulta do aumento da inclinação do potencial do marca-passo (ver Figuras 22.1 e 22.7A). O aumento da entrada de Ca^{2+} também eleva o automatismo em virtude do efeito da $[Ca^{2+}]_i$ sobre a corrente de entrada transitória, o que pode resultar em uma salva de potenciais de ação após um único estímulo (ver Figura 22.2).

A ativação dos receptores β_1-adrenérgicos repolariza o miocárdio lesionado ou hipóxico por estímulo da bomba de Na^+/K^+. Isso pode restaurar a função se tiver ocorrido assistolia após IAM, e a **epinefrina** é um dos fármacos mais importantes usados durante a parada cardíaca.

A redução da eficiência cardíaca pelas catecolaminas é importante porque significa que as necessidades de oxigênio do miocárdio aumentam. Isto limita o uso de agonistas β, como a epinefrina e a **dobutamina** para choque circulatório (ver Capítulo 23). O IAM ativa a divisão simpática do sistema nervoso (Figura 22.8), provocando o efeito indesejável de aumentar as necessidades de oxigênio do miocárdio comprometido.

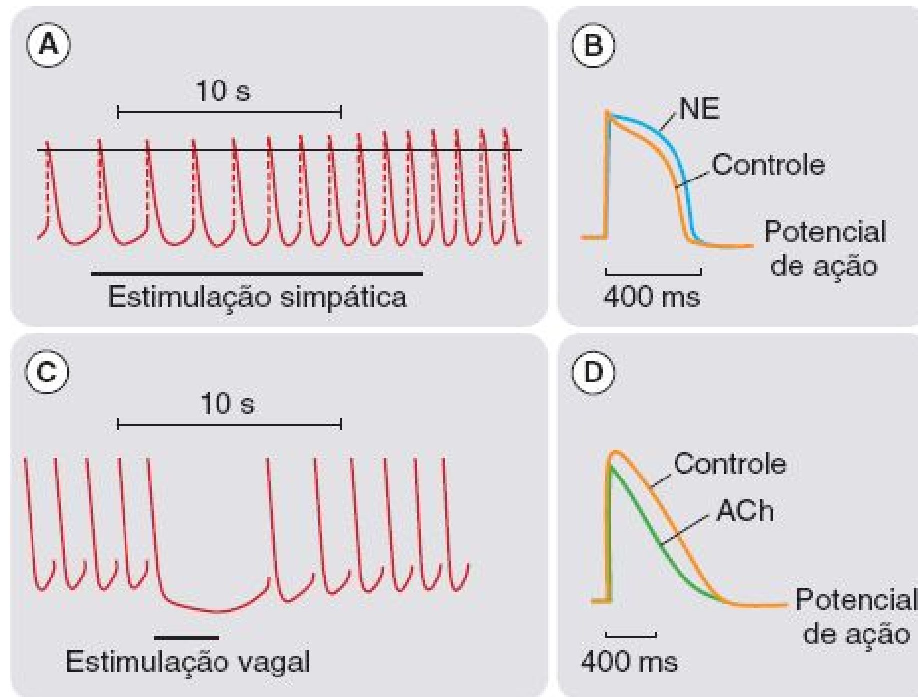


Figura 22.7 **Regulação autônoma do batimento cardíaco. A** e **B.** Efeitos da estimulação simpática e da norepinefrina (NE). **C** e **D.** Efeitos da estimulação parassimpática e da acetilcolina (ACh). A estimulação simpática (**A**) aumenta a inclinação do potencial de marca-passo e a frequência cardíaca, enquanto a estimulação parassimpática (**C**) abole o potencial de marca-passo, hiperpolariza a membrana e para, temporariamente, o coração (seio venoso de rã). A NE (**B**) prolonga o potencial de ação, enquanto a ACh (**D**) o abrevia (átrio de rã). (**A** e **C**, de Hutter, O.F., Trautwein, W., 1956. J. Gen. Physiol. 39, 715; **B**, de Reuter, H., 1974. J. Physiol. 242, 429; **D**, de Giles, W.R., Noble, S.J., 1976. J. Physiol. 261, 103.)

SISTEMA PARASSIMPБTICO

A atividade parassimpática produz efeitos que são, em geral, opostos aos da ativação simpática. No entanto, contrastando com a atividade simpática, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito sobre a contratilidade; seus efeitos principais são sobre a frequência e o ritmo, ou seja:

- Diminuição da frequência cardíaca e redução do automatismo
- Inibição da condução AV.

▼ Esses efeitos resultam da ocupação de receptores muscarínicos (M_2) da acetilcolina, que são abundantes em tecido nodal e atrial, mas esparsos nos ventrículos. Esses receptores são acoplados, negativamente à adenilato ciclase e, deste modo, reduzem a formação de cAMP, atuando para inibir a abertura dos canais de Ca^{2+} tipo L e reduzir a corrente lenta de Ca^{2+}, em oposição aos receptores β_1-adrenérgicos. Os receptores M_2 também abrem um tipo de canal de K^+ conhecido como GIRK (canal de potássio retificador de entrada associado à proteína G) por meio da produção de subunidades G β/γ (ver Capítulo 3). O resultante aumento da permeabilidade ao K^+ produz uma corrente hiperpolarizante que se opõe à corrente de entrada de marca-passo, tornando o coração mais lento e reduzindo o automatismo (ver Figura 22.7C). A atividade vagal em geral aumenta durante o IAM, estando vinculada tanto à estimulação vagal aferente como ao efeito colateral dos opioides usados no controle da dor; além disso, os efeitos parassimpáticos são importantes na predisposição a arritmias agudas.

A estimulação vagal diminui a força de contração dos átrios, em associação com o acentuado encurtamento do potencial de ação (ver Figura 22.7D). O aumento da permeabilidade ao K^+ e a redução da corrente de Ca^{2+} contribuem, ambos, para o bloqueio de condução no nó AV, em que a propagação depende da corrente de Ca^{2+}. O potencial de ação atrial mais curto reduz o período refratário, o que pode levar a arritmias reentrantes. Os vasos coronarianos não possuem inervação colinérgica; consequentemente, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito sobre o tônus das artérias coronárias (ver Capítulo 14).

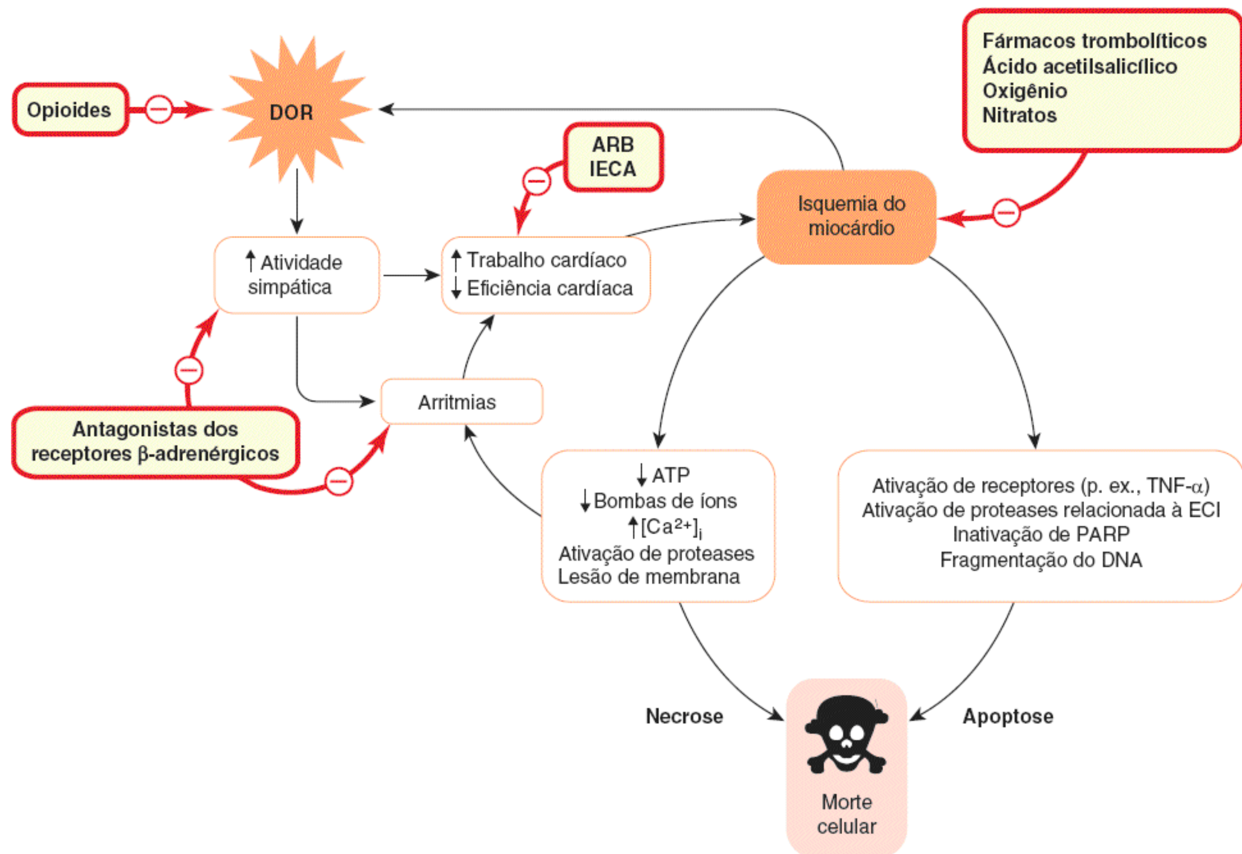


Figura 22.8 **Efeitos da isquemia do miocárdio.** Esta leva à morte celular por uma dentre duas vias: necrose ou apoptose. *IECA*, inibidor da enzima conversora de angiotensina; *ARB*, antagonista do receptor AT_1 da angiotensina; *ECI*, enzima conversora da interleucina-1; *PARP*, poli-[ADP-ribose]-polimerase; *TNF*-α, fator de necrose tumoral alfa.

Controle autônomo do coração 

- A atividade simpática, atuando por intermédio dos receptores β_1-adrenérgicos, aumenta a frequência, a contratilidade e o automatismo cardíacos, mas reduz a eficiência cardíaca (com relação ao consumo de oxigênio)
- Os receptores β_1-adrenérgicos atuam por aumento da formação de cAMP, o que aumenta as correntes de Ca^{2+}
- A atividade parassimpática, atuando por intermédio dos receptores muscarínicos M_2, causa diminuição da frequência cardíaca, diminuição da força de contração (somente dos átrios) e inibição da condução atrioventricular
- Os receptores M_2 inibem a formação de cAMP e também abrem os canais de potássio, causando hiperpolarização.

PEPTHDIOS NATRIURЙTICOS CARDHACOS

Os peptídios natriuréticos cardíacos são uma família importante de mediadores (para revisão, ver Potter *et al*., 2009). As células atriais contêm grânulos secretores e armazenam e liberam *peptídio natriurético atrial* (ANP; do inglês, *atrial natriuretic peptide*). Este tem efeitos pronunciados sobre o rim e o sistema vascular. A liberação de ANP ocorre durante sobrecarga de volume em resposta ao estiramento dos átrios, e a infusão intravenosa de solução fisiológica é suficiente para estimular sua liberação. O peptídio natriurético B (BNP) é liberado do músculo ventricular e se opõe à fibrose vascular; sua concentração plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca e isso (ou a concentração do seu precursor, N-terminal pró-BNP) é usado como auxiliar no diagnóstico. O peptídio natriurético C (CNP) é armazenado no endotélio e, juntamente com as ações vasculares, influencia o desenvolvimento dos ossos longos. Tanto o ANP quanto o BNP são inativados pela neprilisina, também conhecida como endopeptidase neutra (NEP; do inglês, *neutral endopeptidase*) (ver Capítulo 23).

Os principais efeitos dos peptídios natriuréticos são: aumentar a eliminação de Na^+ e água pelo rim; relaxar a musculatura lisa vascular (exceto arteríolas eferentes dos glomérulos renais; ver adiante); aumentar a permeabilidade vascular; e inibir a liberação e/ou ações de vários hormônios vasoconstritores ou de retenção de sal e mediadores, incluindo aldosterona, angiotensina II, endotelina e hormônio antidiurético. Exercem seus efeitos por combinação com receptores de membrana (receptores de peptídio natriurético [NPR], que existem em pelo menos dois subtipos, designados A e B).[3]

▼ Tanto o receptor NPR-A como o NPR-B incorporam um centro guanilato ciclase catalítico (ver Capítulo 3) que, quando ativado, aumenta o GMPc intracelular. Os nitratos orgânicos (discutidos adiante) e o óxido nítrico endógeno (ver Capítulo 21) também aumentam o GMPc, apesar de interagirem com a guanilato ciclase solúvel, e não com aquela ligada à membrana. As arteríolas aferentes glomerulares renais dilatam-se por efeito do ANP, mas as arteríolas eferentes contraem-se e, portanto, a pressão de filtração fica maior, levando ao aumento da filtração glomerular e da eliminação de Na^+. Em outros territórios da vasculatura, os peptídios natriuréticos causam relaxamento vascular e reduzem a pressão arterial. O BNP recombinante (**nesiritida**) teve um percurso de ioiô como potencial terapia para insuficiência cardíaca aguda. Após a rejeição regulamentar inicial, foi aprovado em 2001 pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA. No entanto, em 2011, um grande estudo mostrou que não aumentava a expectativa de vida nem melhorava os sintomas que exigiam nova hospitalização nesses pacientes agudamente doentes (O'Connor *et al*., 2011). Essa linha de investigação teve um rumo mais feliz quando se descobriu que o **sacubitril**, um inibidor da neprilisina (ver anteriormente), aumenta o BNP e o ANP circulantes e, em

combinação fixa com **valsartana**, é eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca *crônica* (ver Capítulo 23).

CARDIOPATIA ISQUKMICA

Os depósitos ateromatosos são universais nas artérias coronárias dos adultos que vivem em países desenvolvidos. São assintomáticos na maior parte da história natural da doença (ver Capítulo 24), mas podem progredir insidiosamente, culminando em IAM e suas complicações, incluindo arritmia e insuficiência cardíaca. Detalhes sobre cardiopatia isquêmica estão além do interesse deste livro e relatos excelentes estão disponíveis (p. ex., Mann *et al*., 2014) para os que buscam informações patológicas e clínicas. Aqui, simplesmente preparamos a cena para compreender o lugar dos fármacos que afetam a função cardíaca no tratamento dessa forma mais comum de cardiopatia.

Consequências importantes da aterosclerose coronariana incluem:

- Angina (precordialgia causada por isquemia cardíaca)
- IAM.

ANGINA

Ocorre angina quando a oferta de oxigênio ao miocárdio é insuficiente para suas necessidades. A dor tem distribuição característica em peito, membro superior e pescoço, e é ocasionada por esforço físico, frio ou agitação. Ocorre um tipo semelhante de dor no músculo esquelético quando se faz que ele contraia enquanto sua irrigação é interrompida, e Lewis mostrou, há muitos anos, que fatores químicos liberados pelo músculo isquêmico são os responsáveis. Possíveis candidatos incluem K^+, H^+ e adenosina (ver Capítulo 17), todos eles sensibilizando ou estimulando os nociceptores (ver Capítulo 43). É possível que o mesmo mediador que causa vasodilatação coronariana seja responsável, em concentração mais alta, por iniciar a dor.

Clinicamente, são reconhecidos três tipos de angina: estável, instável e variante.

Angina estável. Esta é uma precordialgia previsível pelo esforço físico. É produzida por um aumento da demanda sobre o coração e geralmente

causada por um estreitamento fixo dos vasos coronarianos por ateroma; embora, como já explicado, o estreitamento da válvula aórtica (“estenose aórtica”) possa causar angina, o que reduz o fluxo sanguíneo coronário, mesmo na ausência de estreitamento da artéria coronária. A terapia sintomática é direcionada para alterar o trabalho cardíaco usando nitratos orgânicos, β-bloqueadores e/ou antagonistas do cálcio, em associação ao tratamento da doença ateromatosa subjacente, geralmente incluindo uma estatina (ver Capítulo 24) e profilaxia contra trombose com um antiagregante plaquetário, como o **ácido acetilsalicílico** (ver Capítulo 25).

Angina instável. Esta se caracteriza por dor que ocorre com cada vez menos esforço físico, culminando em dor em repouso. A patologia é semelhante à envolvida no IAM, a saber, trombo de plaquetas e fibrina associado a uma placa ateromatosa rompida, mas sem oclusão completa do vaso. O tratamento é semelhante ao do IAM e inclui procedimentos de imagens e consideração de revascularização. Os fármacos anticoagulantes (ácido acetilsalicílico e/ou um antagonista ADP como **clopidogrel** ou **prasugrel**, ver Capítulo 17) reduzem o risco de IAM nessa situação, e os fármacos antitrombóticos fazem um acréscimo a este benefício (ver Capítulo 25) à custa de maior risco de hemorragia. Os nitratos orgânicos (ver adiante) são usados para aliviar a dor isquêmica.

Angina variante. Esta é relativamente incomum; pode ocorrer em repouso e é causada por espasmo coronariano, frequentemente associada à doença ateromatosa. A terapia é com vasodilatadores coronarianos (p. ex., nitratos orgânicos, antagonistas do cálcio).

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Ocorre IAM quando uma artéria coronária é bloqueada por trombo. O evento pode ser fatal e é causa comum de morte, geralmente em decorrência de insuficiência mecânica do ventrículo ou por arritmia. Os miócitos cardíacos dependem do metabolismo aeróbico. Se a oferta de oxigênio continuar abaixo de um valor crítico, sobrevém uma sequência de eventos que levam à morte celular, detectada clinicamente pela elevação da *troponina* circulante (marcador bioquímico de lesão do miocárdio), bem como de enzimas cardíacas (p. ex., a isoforma cardíaca da creatininoquinase) e alterações na superfície do ECG. As sequências que levam da oclusão vascular à morte

celular mediante necrose ou apoptose (ver Capítulo 6) estão ilustradas na Figura 22.8. A importância relativa dessas duas vias em causar a morte de células do miocárdio é desconhecida, mas a apoptose pode ser um processo adaptativo em regiões hipoperfundidas, sacrificando alguns miócitos prejudicados e evitando, assim, o distúrbio da função de membrana e o risco de arritmia inerente à necrose. Em consequência, atualmente, é incerto o benefício clínico de promover ou inibir esta via com recursos farmacológicos.

A prevenção de dano isquêmico irreversível[4] após um episódio de trombose coronária é crucial. A abertura da artéria obstruída deve ser realizada o mais rápido possível. Se logisticamente possível, a *angioplastia* (realizada com cateter com balão inflável próximo à sua ponta, com administração de um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa [ver Capítulo 25] para prevenir a reoclusão) é um pouco mais eficaz que os trombolíticos, que são uma alternativa efetiva se a angioplastia não estiver disponível. Os principais medicamentos (ver Figura 22.8) incluem fármacos que melhoram a função cardíaca por meio da manutenção da oxigenação e redução do trabalho cardíaco, assim como os utilizados para o tratamento da dor e prevenção de trombose posterior. São utilizados em combinação, e compreendem:

- Combinações de fármacos trombolíticos, antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) e antitrombóticos (uma preparação de heparina) para abrir a artéria bloqueada e impedir a reoclusão (ver Capítulo 25)
- Oxigênio se houver hipoxia arterial
- Opioides (administrados juntamente com um antiemético) para prevenir a dor e reduzir a atividade simpática excessiva
- Nitrato orgânico
- β-bloqueadores
- IECA ou bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina (BRA; ver Capítulo 23).

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos reduzem o trabalho cardíaco e, desse modo, as necessidades metabólicas do coração, e são usados assim que o paciente estiver estável. Os ECA e BRA também reduzem o trabalho cardíaco e melhoram a sobrevida ao abrirem a artéria coronária (com angioplastia ou fármaco trombolítico) e tratamento antiplaquetário.

FБRMACOS QUE AFETAM A FUNЗГO CARDHACA

Os fármacos com ação importante sobre o coração podem ser divididos em três grupos.

1. *Fármacos que afetam diretamente as células do miocárdio.* Estes incluem:
   a. Neurotransmissores autônomos e fármacos relacionados.
   b. Antiarrítmicos.
   c. Glicosídios cardíacos e outros fármacos inotrópicos.
   d. Fármacos e hormônios variados; estes são tratados em outros capítulos (p. ex., **doxorrubicina**, ver Capítulo 57; tiroxina, ver Capítulo 35; glucagon, ver Capítulo 32).
2. *Fármacos que afetam indiretamente a função cardíaca.* Estes têm ações em outras partes do sistema vascular. Alguns antianginosos (p. ex., nitratos) caem nesta categoria, assim como muitos fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca (p. ex., diuréticos e IECA).
3. *Antagonistas do cálcio.* Estes afetam a função cardíaca por ação direta sobre as células do miocárdio e também, indiretamente, por relaxamento da musculatura lisa vascular.

FБRMACOS ANTIARRHTMICOS

Vaughan Williams propôs, em 1970, uma classificação de antiarrítmicos com base em seus efeitos eletrofisiológicos (Tabela 22.1). Este é um bom início para discutir mecanismos, embora muitos fármacos úteis não se encaixem nessa classificação (Tabela 22.2). Além disso, o tratamento de emergência de

arritmias graves geralmente se faz por meios físicos (p. ex., marca-passo ou cardioversão elétrica por aplicação de um choque de corrente direta ao tórax ou por meio de um aparelho implantado), e não por fármacos.

Existem quatro classes (ver Tabela 22.1):

- Classe I: fármacos que bloqueiam canais de sódio sensíveis a voltagem. São subdivididos em: Ia, Ib e Ic
- Classe II*:* antagonistas dos receptores β-adrenérgicos
- Classe III: fármacos que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco
- Classe IV: antagonistas do cálcio.

A Figura 22.9 mostra a fase do potencial de ação em que cada uma dessas classes de fármaco tem seu principal efeito.

Tabela 22.1 Resumo dos antiarrítmicos (classificação de Vaughan Williams).

Classe	Exemplo(s)	Mecanismo
Ia	Disopiramida	Bloqueio de canais de sódio (dissociação intermediária)
Ib	Lidocaína	Bloqueio de canais de sódio (dissociação rápida)
Ic	Flecainida	Bloqueio dos canais de sódio (dissociação lenta)
II	Propranolol	Antagonismo dos receptores beta-adrenérgicos
III	Amiodarona, sotalol	Bloqueio de canais de potássio
IV	Verapamil	Bloqueio de canais de cálcio

Tabela 22.2 Antiarrítmicos não classificados no sistema de Vaughan Williams.

Fármaco	Uso
Atropina	Bradicardia sinusal
Epinefrina (adrenalina)	Parada cardíaca
Isoprenalina	Bloqueio cardíaco
Digoxina	Fibrilação atrial rápida
Adenosina	Taquicardia supraventricular
Cloreto de cálcio	Taquicardia ventricular por hiperpotassemia
Cloreto de magnésio	Fibrilação ventricular, toxicidade por digoxina

Mecanismos de ação

■ Fármacos da classe I

Os fármacos da classe I bloqueiam os canais de sódio, assim como fazem os anestésicos locais, ligando-se a pontos na subunidade alfa (ver Capítulos 4 e 44). Como isso inibe a propagação do potencial de ação em muitas células excitáveis, é denominado atividade "estabilizadora de membrana", termo que é melhor evitar agora que o mecanismo iônico já foi compreendido. O efeito característico sobre o potencial de ação é reduzir a velocidade máxima de despolarização durante a fase 0.

▼ A razão para a subdivisão desses fármacos em classes Ia, Ib e Ic é que os mais antigos, **quinidina** e **procainamida** (classe Ia), têm efeitos diferentes de muitos dos fármacos desenvolvidos mais recentemente, embora todos compartilhem o mesmo mecanismo básico de ação. Uma explicação parcial para essas diferenças funcionais vem de estudos eletrofisiológicos sobre as características do bloqueio de canais de sódio produzido por diferentes fármacos da classe I.

O conceito central é de *bloqueio de canais uso-dependentes*. É esta característica que possibilita que todos os fármacos da

classe I bloqueiem a estimulação de alta frequência do miocárdio que ocorre nas taquiarritmias, sem impedir que o coração bata em frequências normais. Os canais de sódio existem em três estados funcionais distintos: repouso, aberto e inativado (ver Capítulo 4). Os canais mudam rapidamente do repouso para abertos em resposta à despolarização; isso é conhecido como *ativação*. A despolarização mantida, como no músculo isquêmico, faz com que os canais mudem mais lentamente de abertos para inativados, e a membrana, que está refratária, precisa então ser repolarizada por algum tempo para restauração do canal ao estado de repouso antes que possa ser ativada novamente. Os fármacos da classe I se ligam aos canais, mais fortemente, quando estão no estado aberto ou inativado, e com menos força aos canais no estado em repouso. Sua ação, portanto, mostra a propriedade de "dependência do uso" (p. ex., quanto mais frequentemente os canais são ativados, maior o grau de bloqueio produzido).

Os fármacos da classe Ib, por exemplo a **lidocaína**, associam-se e desassociam-se rapidamente no decurso de tempo do batimento cardíaco normal. O fármaco liga-se a canais abertos durante a fase 0 do potencial de ação (afetando muito pouco a velocidade de elevação, mas deixando muitos dos canais bloqueados no momento em que o potencial de ação chega ao pico). Ocorre dissociação no momento do potencial de ação seguinte, desde que o ritmo cardíaco seja normal. Um batimento prematuro, contudo, será abortado porque os canais ainda estão bloqueados. Além disso, os fármacos da classe Ib se ligam, seletivamente, aos canais inativados, e, assim, bloqueiam preferencialmente quando as células estão despolarizadas, por exemplo, na isquemia.

Os fármacos da classe Ic, como a **flecainida** e a **encainida**, associam-se e dissociam-se muito mais lentamente, chegando, assim, a um nível de equilíbrio que não varia de forma apreciável durante o ciclo cardíaco. A condução é acentuadamente inibida por meio do sistema His-Purkinje.

A classe Ia, que é o grupo mais antigo (p. ex., **quinidina**, **procainamida**, **disopiramida**), encontra-se a meio caminho em suas propriedades entre Ib e Ic, mas, além disso, prolonga a repolarização, embora menos acentuadamente que os fármacos da classe III (ver adiante).

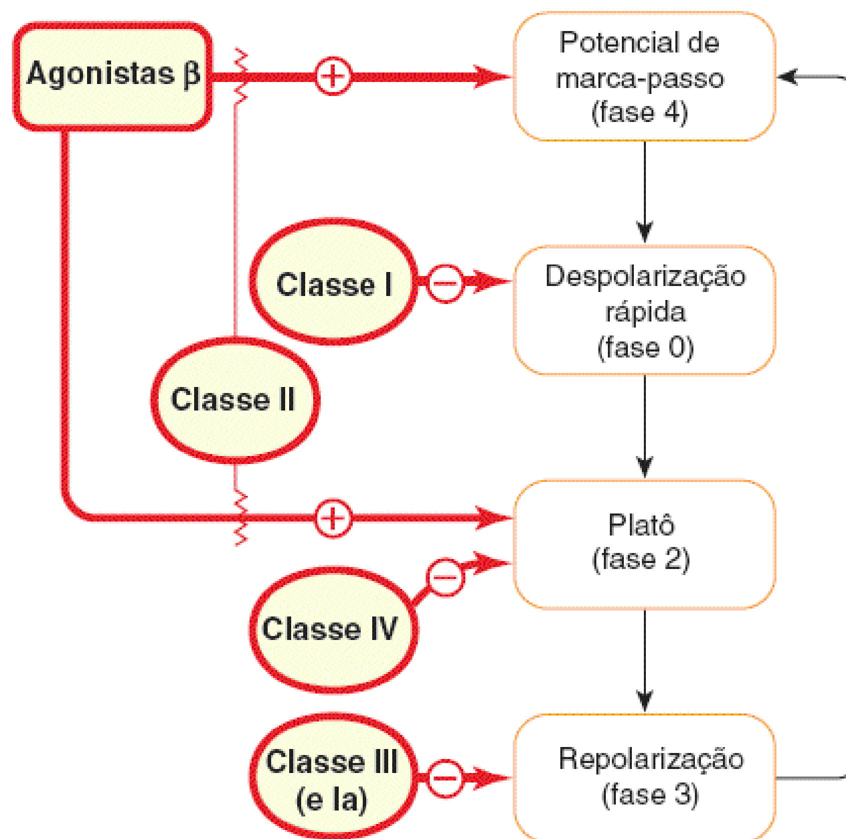


Figura 22.9 **Efeitos dos antiarrítmicos sobre as diferentes fases (como definidas na Figura 22.1) do potencial de ação cardíaco.**

■ Fármacos da classe II

Os fármacos da classe II compreendem os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos (p. ex., **metoprolol**).

A epinefrina pode causar arritmias por seus efeitos sobre o potencial de marca-passo e sobre a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} (pp. 276-277). As arritmias ventriculares após IAM são decorrentes, em parte, do aumento da atividade simpática (ver Figura 22.8), fornecendo uma fundamentação para usar betabloqueadores nessa situação. A condução AV depende, criticamente, da atividade simpática; os betabloqueadores aumentam o período refratário do nó AV e podem, portanto, impedir crises recorrentes de TSV. Os betabloqueadores também são usados para prevenir crises paroxísticas de FA quando estas ocorrem em situação de ativação simpática.

■ Fármacos da classe III

A categoria da classe III baseou-se, originalmente, no comportamento incomum de um único fármaco, a **amiodarona** (p. 282), embora outros, com propriedades semelhantes (p. ex., **sotalol**) já tenham sido descritos. Tanto a amiodarona como o sotalol têm mais de um mecanismo de ação antiarrítmica. A característica especial que os define como fármacos da classe III é que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco. O mecanismo desse efeito não foi ainda inteiramente compreendido, mas envolve bloqueio de alguns dos canais de potássio envolvidos na repolarização cardíaca, incluindo o retificador (tardio) de saída. O prolongamento do potencial de ação aumenta o período refratário, sendo responsável por atividade antiarrítmica potente e variada, por exemplo, interrompendo as taquicardias reentrantes e suprimindo a atividade ectópica. No entanto, os fármacos que prolongam o potencial de ação cardíaco (detectado clinicamente como intervalo QT prolongado no ECG; ver anteriormente) podem, paradoxalmente, ter também efeitos *pró-arrítmicos*, notadamente uma forma polimórfica de taquicardia ventricular chamada (um tanto extravagantemente) *torsade de pointes* (porque se diz que o aspecto do traçado do ECG lembra esta sequência de balé). Isso ocorre particularmente em pacientes que estejam tomando outros fármacos que possam prolongar o QT, incluindo vários antipsicóticos; aqueles com distúrbios eletrolíticos envolvidos em repolarização (p. ex., hipopotassemia, hipercalcemia); ou indivíduos com QT prolongado hereditário (síndrome de Ward-Romano).[5] O

mecanismo da arritmia não foi ainda completamente elucidado; as possibilidades incluem aumento da dispersão da repolarização (p. ex., falta de homogeneidade espacial) e aumento da entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando a aumento da pós-despolarização.

■ Fármacos da classe IV

Os agentes da classe IV atuam bloqueando canais de cálcio sensíveis à voltagem. Os fármacos da classe IV em uso terapêutico para arritmias (p. ex., **verapamil**) atuam sobre os canais do tipo L. Os fármacos da classe IV tornam mais lenta a condução nos nós SA e AV, em que a propagação do potencial de ação depende da corrente de entrada de Ca^{2+}, tornando mais lento o coração e extinguindo a TSV por meio de bloqueio AV parcial. Abreviam o platô do potencial de ação e reduzem a força de contração. A redução da entrada de Ca^{2+} reduz a pós-despolarização e, desse modo, suprime os batimentos ectópicos prematuros. São expressas classes funcionalmente distintas de canais de cálcio controlados por voltagem do tipo L no coração e na musculatura lisa vascular, e os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L, que atuam principalmente na musculatura lisa vascular (p. ex., **nifedipino**), aumentam indiretamente o tônus simpático mediante seu efeito hipotensivo, causando o reflexo da taquicardia.

Detalhes dos fármacos individuais

■ Quinidina, procainamida e disopiramida (classe Ia)

A **quinidina** e a **procainamida**, agora majoritariamente de interesse histórico, são farmacologicamente semelhantes. A **disopiramida** se assemelha à quinidina, apresentando efeito atropínico, ação distinta da sua classe Ia, que pode causar visão embaçada, boca seca, constipação intestinal e retenção urinária. Apresenta mais ação inotrópica negativa do que a quinidina, porém é menos provável que cause reações de hipersensibilidade.

■ Lidocaína (classe Ib)

A **lidocaína**, também muito conhecida como anestésico local (ver Capítulo 43), tem sido administrada por infusão intravenosa no tratamento e prevenção de arritmias ventriculares em consequência imediata de IAM, mas

agora é raramente utilizada. É quase inteiramente extraída da circulação porta por metabolismo hepático pré-sistêmico (ver Capítulo 10) e, portanto, não tem utilidade quando administrada por via oral (contudo, se for administrada por via oral para produzir anestesia local, pode ser absorvida diretamente na circulação sistêmica e causar efeitos sistêmicos). Sua meia-vida plasmática é normalmente de cerca de 2 h, mas sua eliminação fica mais lenta se o fluxo sanguíneo hepático for reduzido, por exemplo, por diminuição do débito cardíaco após IAM ou por fármacos que reduzam o débito cardíaco (p. ex., antagonistas de receptores β-adrenérgicos). A dosagem precisa ser apropriadamente reduzida para impedir acúmulo e toxicidade. De fato, sua depuração tem sido usada para estimar o fluxo sanguíneo hepático, análogo ao uso da depuração de ácido *para*-amino-hipúrico (PAH) para medir o fluxo sanguíneo renal (ver Capítulo 10).

Os efeitos adversos da lidocaína são causados principalmente por suas ações sobre o sistema nervoso central e incluem sonolência, desorientação e convulsões. Pelo fato de sua meia-vida ser relativamente curta, a concentração plasmática pode ser ajustada de maneira razoavelmente rápida, variando-se a taxa de infusão.

■ Flecainida e encainida (classe Ic)

A **flecainida** e a **encainida** suprimem extrassístoles. Apresentam ação prolongada e reduzem a frequência das extrassístoles ventriculares quando administradas por via oral. No entanto, em ensaios clínicos, aumentam inesperadamente a incidência de morte súbita associada à FV depois de IAM, de modo que já não são usadas nessa situação. Esse resultado contraproducente teve profundo impacto sobre o modo pelo qual os médicos e instituições que aprovam os fármacos veem o uso de desfechos intermediários aparentemente razoáveis (neste caso, a redução da frequência das extrassístoles ventriculares) como evidência de eficácia em ensaios clínicos.

■ Antagonistas de receptores β-adrenйrgicos (classe II)

Os antagonistas β-adrenérgicos são descritos no Capítulo 15. Seu uso clínico para distúrbios do ritmo é mostrado no boxe clínico. O **propranolol**, como vários outros fármacos desse tipo, tem certa ação de classe I além de

bloquear os receptores β-adrenérgicos. Isso pode contribuir para seus efeitos antiarrítmicos, embora provavelmente não muito, porque um isômero com pouca atividade β-antagonista tem pouca atividade antiarrítmica, apesar de atividade semelhante como agente da classe I.

Os efeitos adversos incluem a piora de broncospasmo nos pacientes com asma, um efeito inotrópico negativo, bradicardia e fadiga. Esperava-se que o uso de fármacos seletivos β_1 (p. ex., **metoprolol**, **atenolol**) eliminasse o risco de broncospasmo, mas sua seletividade é insuficiente para atingir esse objetivo na prática clínica, embora a conveniência da ingestão 1 vez/dia, de vários destes fármacos, tenha levado a seu uso generalizado.

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe I



- **Classe Ia** (p. ex., **disopiramida**)
  - Arritmias ventriculares
  - Prevenção de FA paroxística recorrente desencadeada por hiperatividade vagal
- **Classe Ib** (p. ex., **lidocaína** intravenosa)
  - Agora raramente utilizado
- **Classe Ic**
  - Prevenção de FA paroxística (**flecainida**)
  - Taquiarritmias recorrentes associadas a vias de condução anormais (p. ex., síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe II (p. ex., propranolol, timolol)



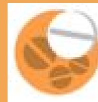
- Reduzir mortalidade após IAM
- Impedir a recorrência de taquiarritmias (p. ex., fibrilação atrial paroxística) provocada por aumento da atividade simpática
- No controle do hipertireoidismo, enquanto o controle com fármacos antitireoidianos está sendo estabelecido (ver Capítulo 35).

■ Classe III

A **amiodarona** é altamente eficaz para suprimir arritmias (ver boxe clínico adiante). Assim como com outros fármacos que interferem na repolarização cardíaca, é importante monitorar as concentrações plasmáticas de eletrólitos (especialmente de K^+). Infelizmente, várias peculiaridades complicam o seu uso. Liga-se extensamente nos tecidos, apresenta meia-vida de eliminação longa (10 a 100 dias) e se acumula no organismo durante doses repetidas. Por essa razão, usa-se dose de ataque, e para arritmias que coloquem a vida em risco, é administrada IV através de uma veia central (causa flebite se administrada em um vaso periférico). Os efeitos adversos são numerosos e importantes; incluem *rashes* fotossensíveis e um distúrbio de coloração cinza-azulada da pele; anormalidades da tireoide (hipo e hipertireoidismo, em conexão com seu conteúdo de iodo); fibrose pulmonar, que tem início tardio, mas pode ser irreversível; depósitos na córnea; e distúrbios neurológicos e gastrintestinais, incluindo hepatite. Surpreendentemente (uma vez que atrasa a repolarização e prolonga o intervalo QT) é muito rara a ocorrência de relatos de *torsade de pointes* e taquicardia ventricular. A **dronedarona** é um correlato benzofurano com alguns efeitos diferentes nos canais iônicos individuais. Ela não incorpora iodo e foi projetada para ser menos lipofílica do que a amiodarona, na esperança de reduzir as toxicidades tireoidiana e pulmonar. Sua $t_{1/2}$ de eliminação é menor que a da amiodarona e é indicada para manter o ritmo sinusal após a cardioversão da fibrilação atrial, mas apenas como último recurso, devido a preocupações de

segurança: aumentou as taxas de acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca e morte por causas cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial permanente e fatores de risco para eventos vasculares e é perigosa nesses pacientes (Connolly *et al*., 2011).

O **sotalol** é um antagonista β-adrenérgico não seletivo, residindo esta atividade no isômero L. Ao contrário de outros β-bloqueadores, prolonga o potencial de ação cardíaco e o intervalo QT, retardando a corrente lenta de saída de K^+. Essa atividade da classe III está presente nos isômeros L e D. O sotalol racêmico (a forma prescrita) parece ser um tanto menos eficaz que a amiodarona para prevenir taquiarritmias ventriculares crônicas ameaçadoras à vida. Pode causar *torsade de pointes*; tem valor para pacientes nos quais os β-bloqueadores não estejam contraindicados. O monitoramento atento de K^+ plasmático é importante.

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe III 

- **Amiodarona:** taquicardia associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White. Tem efeito, também, em muitas outras taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, mas apresenta graves efeitos adversos
- **Sotalol** (racêmico) combina ações das classes III e II. É usado nas arritmias supraventriculares paroxísticas e suprime extrassístoles ventriculares e períodos breves de taquicardia ventricular.

■ Verapamil e diltiazem (classe IV)

O **verapamil** é administrado por via oral. (As preparações intravenosas estão à disposição, mas são perigosas e quase nunca necessárias.) Apresenta meia-vida plasmática de 6 a 8 h e está sujeito a metabolismo de primeira passagem muito extenso, que é mais acentuado para o isômero responsável por seus efeitos cardíacos. Existe uma preparação de liberação lenta para uso 1 vez/dia, mas tem menos efeito quando utilizada para prevenção de arritmia do que a preparação regular, porque a biodisponibilidade do isômero cardioativo se reduz por meio da apresentação de uma concentração baixa de

equilíbrio às enzimas que metabolizam o fármaco no fígado. Se o verapamil for acrescentado à **digoxina** em pacientes com fibrilação atrial mal controlada, a dose de digoxina deverá ser reduzida; convém também monitorar a concentração plasmática de digoxina depois de alguns dias, porque o verapamil desloca a digoxina de locais de ligação teciduais e reduz sua eliminação renal, assim predispondo a acúmulo de digoxina e efeitos tóxicos.

> ▼ O verapamil está contraindicado para pacientes com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (uma síndrome pré-excitatória causada por uma via rápida de condução entre os átrios e ventrículos, anatomicamente distinta da via de condução fisiológica, e que predispõe a taquicardia reentrante) e é ineficaz e perigoso em arritmias ventriculares. Os efeitos adversos do verapamil e do diltiazem são descritos, a seguir, no tópico sobre antagonistas dos canais de cálcio.

O **diltiazem** é semelhante ao verapamil, mas tem relativamente mais efeito relaxante da musculatura lisa e produz menos bradicardia (assim dito “neutro” sobre a frequência).

■ Adenosina (nro definida na classifica3ro de Vaughan Williams)

A adenosina é produzida endogenamente e é um importante mediador químico (ver Capítulo 17), com efeitos sobre a respiração, o músculo cardíaco e liso, os nervos aferentes vagais e as plaquetas, além dos efeitos sobre o tecido de condução cardíaco, que é subjacente ao seu uso terapêutico. O receptor A_1 é responsável por seu efeito no nó AV. Esses receptores estão ligados ao mesmo canal de potássio cardíaco ativado pela acetilcolina, e a adenosina hiperpolariza o tecido de condução cardíaco e, consequentemente, torna mais lenta a velocidade de elevação do potencial de marca-passo. É administrada por via intravenosa para extinguir TSV caso esse ritmo persista a despeito de manobras, como a massagem no corpo carotídeo para aumentar o tônus vagal. Para essa finalidade, a adenosina substituiu amplamente o verapamil, pois mostra-se mais segura pelo fato de seu efeito ser menos duradouro. Isso é consequência da sua farmacocinética: é captada por meio de um transportador específico de nucleosídios pelas

hemácias e metabolizada por enzimas na superfície luminal do endotélio vascular. Consequentemente, os efeitos de uma dose em *bolus* intravenosos de adenosina duram apenas 20 a 30 s. Uma vez extinta a TSV, o paciente geralmente permanece em ritmo sinusal, embora a adenosina já não esteja presente no plasma. Seus efeitos adversos de curta duração incluem precordialgia, falta de ar, tonturas e náuseas. A **regadenosona** é um agonista do receptor de adenosina A_{2A} que é usado como diagnóstico em testes farmacológicos de estresse cardíaco (mencionado mais adiante, p. 285). Afirma-se que sua seletividade e curta duração de ação sejam vantagens sobre a adenosina para essa indicação. Tem meia-vida biológica de 2 a 3 min e é administrada em *bolus*.

Teofilina e outros xantínicos (ver Capítulos 17 e 28) bloqueiam os receptores da adenosina e inibem as ações da adenosina intravenosa, enquanto o **dipiridamol** (vasodilatador e antiplaquetário; ver p. 285 e Capítulo 24) bloqueia o mecanismo de captação de nucleosídios, potencializando a adenosina e prolongando seus efeitos adversos. Ambas as interações são clinicamente importantes.

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe IV 

- O **verapamil** é o fármaco principal. É usado:
  - Para prevenir recorrência de TSV paroxística
  - Para reduzir a frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial, uma vez que não tenham síndrome de Wolff-Parkinson-White ou um distúrbio relacionado
- O **diltiazem** é semelhante
- No passado, o **verapamil** era administrado por via intravenosa para extinguir TSV; atualmente, seu uso para este fim é raro, pois a **adenosina** é mais segura. (Uma preparação de liberação lenta de verapamil é, por vezes, utilizada para tratar hipertensão e/ou angina, em especial quando se pretende retardar a frequência cardíaca, mas um antagonista dos receptores β-adrenergicos é contraindicado.)

FБRMACOS QUE AUMENTAM A CONTRAЗГO DO MIOCБRDIO

Glicosнdios cardнacos

Os glicosídios cardíacos são provenientes da dedaleira (*Digitalis* spp.) e plantas relacionadas. Withering (1775) escreveu sobre o uso da dedaleira: "apresenta um poder sobre o movimento do coração em um grau ainda não observado em qualquer outro remédio (…)". A planta contém vários glicosídios cardíacos com ações semelhantes. Sua estrutura química básica consiste em três componentes: uma estrutura açúcar, um esteroide e um anel lactona. A lactona é essencial para a atividade, as outras partes da molécula determinam a potência e as propriedades farmacocinéticas. Terapeuticamente, o glicosídio cardíaco mais importante é a **digoxina**.

Os fatores digital-símiles endógenos foram discutidos por quase meio século. Existem evidências em mamíferos de um fator digital-símile endógeno muito semelhante à **ouabaína**, um glicosídio cardíaco de curta ação implicado na função cardiovascular (Schoner e Scheiner-Bobis, 2007; Blaustein *et al*., 2016). Os esteroides cardiotônicos endógenos foram

inicialmente considerados importantes para a regulação do transporte renal de sódio e da pressão arterial, porém também foram implicados na regulação do crescimento, diferenciação e apoptose celular, na fibrose, na modulação da imunidade e do metabolismo de carboidratos, e no controle de diferentes funções nervosas centrais (Bagrov *et al*., 2009).

■ Aзxes e efeitos adversos

As principais ações dos glicosídios são sobre o coração, mas alguns dos seus efeitos adversos são extracardíacos, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e confusão. Os efeitos cardíacos são:

- Redução da frequência cardíaca e da velocidade de condução nó AV, devido à atividade vagal aumentada
- Aumento da força de contração
- Distúrbios de ritmo, notadamente:
  - Bloqueio da condução AV
  - Aumento da atividade de marca-passo ectópica.

Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves. Uma das principais desvantagens dos glicosídios em uso clínico é a estreita margem entre eficácia e toxicidade.

■ Mecanismo

O mecanismo pelo qual os glicosídios cardíacos aumentam a força de contração (efeito inotrópico positivo) é a inibição da bomba Na^+/K^+ nos miócitos cardíacos. Isso causa aumento de $[Na^+]_i$, e um aumento secundário de $[Ca^{2+}]_i$ (ver adiante). Os glicosídios cardíacos ligam-se a um ponto na porção extracelular da subunidade α da Na^+/K^+-ATPase e são ferramentas experimentais úteis para o estudo desse importante transportador. O mecanismo molecular que fundamenta o aumento do tônus vagal (efeito cronotrópico negativo) é desconhecido, porém também pode ser devido à inibição da bomba Na^+/K^+.

■ Frequкncia e ritmo

Os glicosídios cardíacos retardam e, em concentrações mais elevadas, podem bloquear a condução AV em virtude do aumento da atividade vagal, de onde deriva, em parte, seu efeito benéfico em fibrilação atrial rápida estabelecida. Se a frequência ventricular for excessivamente rápida, o tempo disponível para enchimento diastólico será inadequado; assim, a redução da frequência cardíaca pelo bloqueio parcial da condução AV aumenta o volume sistólico e a eficiência cardíaca, mesmo que a fibrilação atrial persista. A digoxina pode extinguir a taquicardia atrial paroxística pelos seus efeitos na condução AV, embora a adenosina (ver anteriormente) seja, em geral, preferível para essa indicação.

Concentrações tóxicas de glicosídios afetam o ritmo sinusal. Isso pode ocorrer em concentrações plasmáticas de digoxina dentro da faixa terapêutica, ou pouco acima dela. Bloqueio AV pode ocorrer, e também batimentos ectópicos. Como a troca de Na^+/K^+ é eletrogênica, a inibição da bomba pelos glicosídios causa despolarização, predispondo a distúrbios do ritmo cardíaco. Além disso, o aumento da $[Ca^{2+}]_i$ causa aumento da pós-despolarização, levando primeiramente a batimentos acoplados (bigeminismo), nos quais um batimento ventricular normal é seguido por um batimento ectópico; pode surgir taquicardia ventricular e, finalmente, fibrilação ventricular.

■ Forзa de contraзro

Os glicosídios causam grande aumento da tensão de contração em preparações isoladas de músculo cardíaco. Ao contrário das catecolaminas, não aceleram o relaxamento (compare a Figura 22.6 com a Figura 22.10). O aumento da tensão é causado por um aumento transitório da $[Ca^{2+}]_i$ (Figura 22.10). O potencial de ação é apenas discretamente afetado, e a corrente de entrada lenta muda pouco, de modo que o aumento transitório de $[Ca^{2+}]_i$ deve-se provavelmente a maior liberação de Ca^{2+} dos depósitos intracelulares. O mecanismo mais provável é o seguinte (ver também Capítulo 4):

1. Os glicosídios inibem a bomba de Na^+/K^+.

2. O aumento de $[Na^+]_i$ retarda a extrusão de Ca^{2+} via transportador de troca Na^+/Ca^{2+}, visto que o aumento de $[Na^+]_i$ reduz o gradiente para dentro da célula de Na^+, que impulsiona a extrusão de Ca^{2+} pela troca de Na^+/Ca^{2+}.
3. A aumentada $[Ca^{2+}]_i$ é armazenada no retículo sarcoplasmático e, desse modo, ocorre aumento da quantidade de Ca^{2+} liberado em cada potencial de ação.

■ Efeito do potássio extracelular

Os efeitos dos glicosídios cardíacos aumentam caso haja diminuição da $[K^+]$ plasmática, em consequência da redução da competição no local de ligação de K^+ na bomba Na^+/K^+-ATPase. Esse fato é de importância clínica, porque muitos diuréticos, que costumam ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca (ver Capítulo 30), diminuem a $[K^+]$ no plasma, aumentando, assim, o risco de arritmia induzida pelos glicosídios.

■ Aspectos farmacocinéticos

A digoxina é administrada por via oral ou, em situações de urgência, IV. É uma molécula polar; a eliminação ocorre principalmente por excreção renal e envolve a glicoproteína P (ver Capítulo 9), levando a interações clinicamente significativas com outros fármacos usados para tratamento da insuficiência cardíaca, como a **espironolactona**, e com antiarrítmicos como o **verapamil** e a **amiodarona**. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 36 h em pacientes com função renal normal, mas torna-se consideravelmente mais longa em idosos e em pacientes com insuficiência renal manifesta. Nesses casos, é necessário reduzir as doses. Usa-se dose de ataque em situações de urgência. A faixa terapêutica das concentrações plasmáticas, abaixo das quais a digoxina tem pouca probabilidade de ter efeito e acima das quais o risco de toxicidade aumenta substancialmente, é bastante estreita (1 a 2,6 nmol/ℓ). A determinação da concentração plasmática de digoxina é útil quando houver suspeitas sobre a eficácia ou a toxicidade.

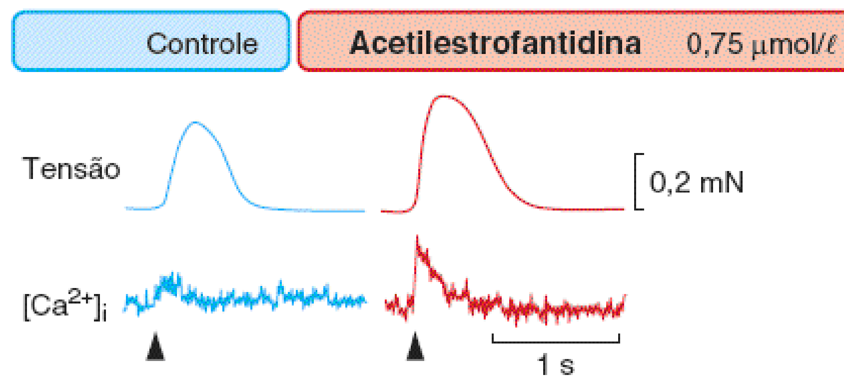


Figura 22.10 **Efeito de um glicosídio cardíaco (acetilestrofantidina) sobre o transiente de Ca^{2+} e a tensão produzida pelo músculo cardíaco de rã.** O efeito foi registrado como na Figura 22.6. (De Allen, D.G., Blinks, J.R., 1978. Nature 273, 509.)

Usos clínicos dos glicosídios cardíacos (p. ex., digoxina)



- Para reduzir a frequência ventricular em fibrilação atrial rápida persistente
- Tratamento de insuficiência cardíaca nos pacientes que continuam sintomáticos apesar do uso ótimo de diuréticos e IECA (ver Capítulo 23).

Outros f6rmacos que aumentam a contratilidade do mioc6rdio

Certos agonistas β_1-adrenérgicos, como a **dobutamina**, são usados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda, mas potencialmente reversível (p. ex., após cirurgia cardíaca ou em alguns casos de choque cardiogênico ou séptico), por sua ação inotrópica positiva. A dobutamina, por motivos ainda não bem compreendidas, produz menos taquicardia do que outros agonistas β_1. É usada IV para tratamento a curto prazo da insuficiência cardíaca aguda, ou para testes de estresse cardíaco farmacológico ou ecocardiograma. O **glucagon** também aumenta a contratilidade do miocárdio por aumento da síntese de cAMP e tem sido usado em pacientes com disfunção cardíaca aguda por superdosagem de betabloqueadores.

Os inibidores de fosfodiesterase tipo III (que é o subtipo específico do coração), a enzima responsável pela degradação intracelular do cAMP,

aumentam a contratilidade do miocárdio. Consequentemente, assim como ocorre com os agonistas β-adrenérgicos, aumentam o cAMP intracelular e podem causar arritmias pela mesma razão. Compostos neste grupo incluem **anrinona** e **milrinona**. Melhoram os índices hemodinâmicos nos pacientes com insuficiência cardíaca, mas paradoxalmente pioram a sobrevida, presumivelmente em virtude das arritmias. Assim como no caso da encainida/flecainida (p. 281), essa dicotomia tem provocado uma atitude cautelosa em médicos e agências reguladoras de fármacos.

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

O mecanismo da dor anginosa foi discutido anteriormente. A angina é tratada pelo uso de fármacos que melhoram a perfusão do miocárdio ou reduzem sua demanda metabólica, ou ambos. Dois dos principais grupos de fármacos, os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio, são vasodilatadores e produzem os dois efeitos. Quanto ao terceiro grupo, os β-bloqueadores reduzem a frequência cardíaca e, consequentemente, a demanda metabólica. Os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio são descritos adiante. Os β-bloqueadores são abordados no Capítulo 15, e suas ações antiarrítmicas foram descritas anteriormente. A **ivabradina** reduz a frequência cardíaca por inibição da corrente I_f do nó sinusal (p. 272), e é uma alternativa aos β-bloqueadores para pacientes nos quais estes não são tolerados ou estão contraindicados. A utilização combinada de ivabradina com um antagonista β-adrenérgico está indicada em pacientes cujos sintomas não estejam controlados de forma adequada, apesar de uma dose ótima deste antagonista. A **ranolazina** foi introduzida como adjunto de outros fármacos antianginosos: esta inibe a corrente tardia de sódio e, desse modo, reduz indiretamente o cálcio intracelular e a força de contração (o oposto dos efeitos dos glicosídios cardíacos), sem afetar a frequência cardíaca; estão em desenvolvimento inibidores mais potentes e seletivos da corrente de sódio persistente. Fármacos antianginosos mais recentes são descritos por Jones *et al*. (2013).

Nitratos orgânicos

A capacidade dos nitratos orgânicos (ver também Capítulos 21 e 24) em aliviar a angina foi descoberta por Lauder Brunton, um destacado médico

britânico, em 1867. Ele verificou que a angina poderia ser aliviada parcialmente por sangria e descobriu que o **nitrito de amila**, que havia sido sintetizado 10 anos antes, causava rubor e taquicardia, com queda na pressão arterial quando seu vapor era inalado. Ele pensou que o efeito do sangramento decorresse da hipotensão e verificou que a inalação de nitrito de amila funcionava muito melhor. O nitrito de amila agora foi substituído pelo **trinitrato de glicerila** (TNG).[6] Vários nitratos orgânicos correlatos, dos quais o mais importante é o **mononitrato de isossorbida**, apresentam ação prolongada. O **nicorandil**, um ativador de canais de potássio com atividade nitrovasodilatadora adicional, é por vezes combinado como outros tratamentos antianginosos em casos resistentes.

■ Ações

Os nitratos orgânicos relaxam os músculos lisos (especialmente a musculatura lisa vascular, mas também a musculatura esofágica e biliar). Eles relaxam veias, com consequente diminuição da pressão venosa central (redução da pré-carga). Em indivíduos sadios, isso reduz o volume sistólico; ocorre estase venosa na posição ortostática e pode causar hipotensão postural e tonturas. As doses terapêuticas têm menos efeito sobre as pequenas artérias de resistência do que sobre as veias, mas há um efeito acentuado sobre artérias musculares maiores. Isso reduz a reflexão da onda de pulso dos ramos arteriais (conforme observado no século XIX por Murrell, mas negligenciado durante muitos anos) e, consequentemente, reduz a pressão central (aórtica) e a pós-carga cardíaca (o Capítulo 23 traz o papel desses fatores sobre o trabalho cardíaco). O efeito dilatador direto sobre as artérias coronárias opõe-se ao espasmo coronariano na angina variante. Com doses maiores, as artérias e arteríolas de resistência dilatam-se, e a pressão arterial cai. Não obstante, o fluxo coronariano aumenta em decorrência de vasodilatação coronariana. O consumo de oxigênio pelo miocárdio se reduz em razão da redução da pré e pós-carga cardíacas. Isso, juntamente com o aumento do fluxo sanguíneo coronariano, causa grande aumento do conteúdo de oxigênio do sangue do seio coronário. Estudos em animais de experimentação mostraram que o trinitrato de glicerila desvia o sangue das áreas normais do miocárdio para as áreas isquêmicas. O mecanismo envolve

dilatação de vasos colaterais que se desviam dos segmentos estreitados da artéria coronária (Figura 22.11).

▼ É interessante comparar esse efeito com o de outros vasodilatadores, como o **dipiridamol**, que dilatam arteríolas, mas não as colaterais. O dipiridamol é, pelo menos, tão eficaz quanto os nitratos em aumentar o fluxo coronariano em indivíduos normais, mas, na realidade, *piora* a angina. Isso provavelmente porque as arteríolas, em uma região isquêmica, estão inteiramente dilatadas pela isquemia, e a dilatação das arteríolas induzida por fármacos em áreas normais tem o efeito de desviar o sangue das áreas isquêmicas (ver Figura 22.11), produzindo o que é denominado *roubo* vascular. Esse efeito é explorado em um "teste de esforço" farmacológico em pacientes suspeitos de coronariopatia que não podem fazer o teste ergométrico: nesses casos, o dipiridamol é administrado por via intravenosa, monitorando-se a perfusão do miocárdio e o ECG. A **regadenosona** é um agonista do receptor de adenosina A_{2A}, usado de forma semelhante em testes farmacológicos de estresse cardíaco (ver anteriormente, p. 283).

Em resumo, a ação antianginosa dos nitratos envolve:

- Redução do trabalho cardíaco, pela redução da pré-carga (venodilatação) e da pós-carga (redução da onda reflexa arterial), levando à redução da necessidade de oxigênio pelo miocárdio

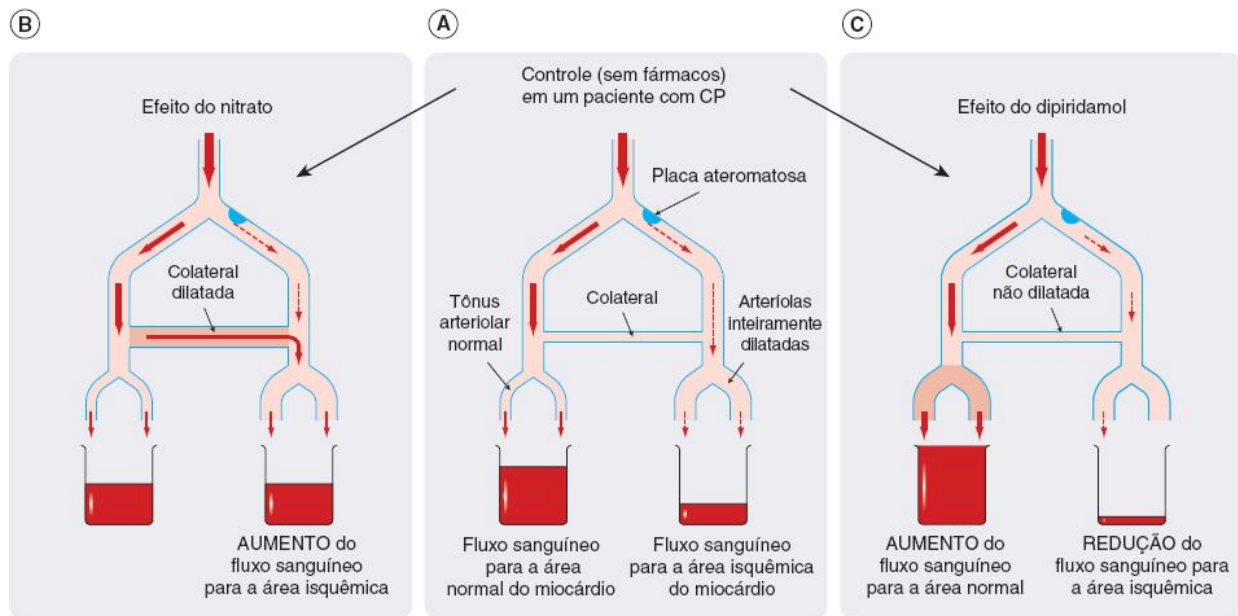


Figura 22.11 **Comparação dos efeitos de nitratos orgânicos e um vasodilatador arteriolar (dipiridamol) sobre a circulação coronariana. A.** Controle. **B.** Nitratos dilatam o vaso colateral, de modo a permitir mais sangue através da região subperfundida (principalmente por desvio da área adequadamente perfundida). **C.** O dipiridamol dilata as arteríolas, aumentando o fluxo através da área normal a expensas da área isquêmica (na qual as arteríolas ficam, de qualquer modo, inteiramente dilatadas). *CP*, coronariopatia.

- Redistribuição do fluxo coronariano em direção a áreas isquêmicas através de colaterais
- Alívio do espasmo coronariano.

▼ Além dos seus efeitos sobre a musculatura lisa, o óxido nítrico (NO) aumenta a velocidade de relaxamento do músculo cardíaco (denominada ação "*lusiotrópica*"). É provável que os nitratos orgânicos simulem essa ação, o que poderia ser importante nos pacientes com função diastólica comprometida, um acompanhante comum da hipertensão e da insuficiência cardíaca.

■ Mecanismo de aзro

Os nitratos orgânicos são metabolizados com liberação de NO. Nas concentrações obtidas durante o uso terapêutico, isso envolve uma etapa enzimática e, possivelmente, uma reação com grupos sulfidrila (−SH) dos tecidos. O NO ativa a guanililato ciclase solúvel (ver Capítulo 21), aumentando a formação de GMPc, que ativa a proteinoquinase G (ver Capítulo 4) e leva a uma cascata de efeitos na musculatura lisa, culminando em desfosforilação das cadeias leves da miosina, sequestro de Ca^{2+} intracelular e consequente relaxamento.

■ Tolerвncia e efeitos adversos

A administração repetida de nitratos a preparações de músculo liso *in vitro* provoca diminuição do relaxamento, possivelmente, em parte, devido à depleção de grupos −SH livres, embora não tenham sido clinicamente úteis as tentativas de impedir a tolerância com agentes que restauram os grupos −SH teciduais. A tolerância ao efeito antianginoso dos nitratos não ocorre em grau clinicamente importante com as formulações comuns de fármacos de ação curta (p. ex., trinitrato de glicerila), mas de fato ocorre com fármacos de ação mais prolongada (p. ex., mononitrato de isossorbida), ou quando o trinitrato de glicerila é administrado por infusão intravenosa prolongada ou ainda por aplicação frequente de adesivos transdérmicos de liberação lenta (ver adiante).

Os principais efeitos adversos dos nitratos são consequência direta das suas principais ações farmacológicas e incluem hipotensão postural e cefaleia. Esta era a causa do “enjoo matinal da segunda-feira” entre trabalhadores de fábricas de explosivos. A tolerância a esses efeitos desenvolve-se bem rapidamente, mas se desfaz depois de um breve intervalo sem nitratos (razão pela qual os sintomas apareciam nas segundas-feiras, e não mais tarde durante a semana). A formação de *meta-hemoglobina*, um produto da oxidação da hemoglobina ineficaz como transportador de oxigênio, quase nunca ocorre quando os nitratos são usados clinicamente, mas é induzida, deliberadamente, com **nitrito de amila** no tratamento de *intoxicação por cianeto*, porque a meta-hemoglobina se liga e inativa íons cianeto.

■ Farmacocinйtica e aspectos farmacкuticos

O trinitrato de glicerila é rapidamente inativado por metabolismo hepático. É bem absorvido na mucosa oral e usado como comprimido sublingual ou como aerossol sublingual, produzindo seus efeitos em poucos minutos. É ineficaz se for deglutido, por causa do metabolismo pré-sistêmico no fígado. Após absorção sublingual, o trinitrato é convertido em di e mononitratos. Sua duração de ação efetiva é de aproximadamente 30 min. É bem absorvido pela pele e, por meio de aplicação como adesivo transdérmico, consegue-se efeito mais sustentado. Uma vez aberto um frasco de comprimidos, sua validade é muito curta porque a substância ativa volátil se evapora; o problema é evitado por preparações em aerossol.

O **mononitrato de isossorbida** tem duração de ação mais prolongada do que o trinitrato de glicerila por ser absorvido e metabolizado mais lentamente, mas tem efeitos farmacológicos semelhantes. É deglutido e não colocado sob a língua; para profilaxia, a posologia é de duas doses ao dia (geralmente pela manhã e no almoço, para permitir um período livre de nitratos durante a noite, quando não há esforço físico, de modo a evitar a tolerância). Está disponível, também, em formulação de liberação lenta para uso 1 vez/dia, pela manhã.

Nitratos orgânicos



- Compostos importantes incluem o **trinitrato de glicerila** e o composto de ação mais prolongada **mononitrato de isossorbida**
- Esses fármacos são potentes vasodilatadores, atuando sobre as veias de modo a reduzir a pre-carga cardíaca, e nas artérias para reduzir a reflexão das ondas arteriais e, consequentemente, a pos-carga
- Atuam por meio do NO, ao qual são metabolizados. O NO estimula a formação de GMPc e, assim, ativa a proteinoquinase G, afetando as proteínas contráteis (cadeias leves de miosina) e a regulação do Ca^{2+}
- Experimentalmente ocorre tolerância. Tal fato é de importância clínica com o uso frequente de fármacos de ação prolongada ou preparações de liberação contínua
- A eficácia na angina decorre, em parte, da redução da carga cardíaca e, em parte, da dilatação dos vasos coronarianos colaterais, causando uma distribuição mais eficaz do fluxo coronariano. A dilatação desses vasos em constrição é particularmente benéfica na angina variante.
- Efeitos indesejáveis graves são incomuns; podem ocorrer inicialmente cefaleia e hipotensão postural. Em raros casos, a superdosagem pode causar metemoglobinemia.

Usos clínicos dos nitratos orgânicos 

- Angina estável:
  - Prevenção (p. ex., uso diário de **mononitrato de isossorbida** ou **trinitrato de glicerila** por via sublingual, imediatamente antes de esforço físico)
  - Tratamento (**trinitrato de glicerila** sublingual)
- Angina instável: **trinitrato de glicerila** intravenoso
- Insuficiência cardíaca aguda: **trinitrato de glicerila** intravenoso
- Insuficiência cardíaca crônica: **mononitrato de isossorbida**, com **hidralazina** em pacientes de origem africana (ver Capítulo 23).

Ativadores de canais de pot6ssio

O **nicorandil** combina ativação do canal de potássio K_{ATP} (ver Capítulo 4) com ações nitrovasodilatadoras (como doador de NO). É um dilatador arterial e venoso e causa os efeitos indesejáveis esperados de cefaleia, rubor e tonturas. É usado em pacientes que continuam sintomáticos apesar de conduta ótima com outros fármacos, muitas vezes enquanto aguardam cirurgia ou angioplastia.

Antagonistas de receptores β-adrenӑrgicos

Os antagonistas β-adrenérgicos (ver Capítulo 15) são importantes na profilaxia da angina estável e no tratamento de pacientes com angina instável. Funcionam, para essas indicações, agindo ao reduzir o consumo cardíaco de oxigênio. Reduzem o risco de morte após IAM, possivelmente por meio da sua ação antiarrítmica. Quaisquer efeitos sobre o diâmetro dos vasos coronários são de importância menor, embora esses fármacos sejam evitados na angina variante em razão do risco teórico de que aumentem o espasmo coronariano. As suas utilizações clínicas extraordinariamente diversas são resumidas nos boxes clínicos anteriores (p. 282) e no Capítulo 15.

Antagonistas do c6lcio

O termo “antagonistas do cálcio” é usado para fármacos que bloqueiam a entrada celular de Ca^{2+} através dos canais de cálcio, em vez de impedir suas ações intracelulares (ver Capítulo 4). Alguns autores usam o termo “bloqueadores da entrada de Ca^{2+}” para tornar essa distinção mais clara. Os antagonistas do cálcio terapeuticamente importantes atuam sobre os canais do tipo L. Os antagonistas do cálcio do tipo L compreendem três classes quimicamente distintas: *fenilalquilaminas* (p. ex., **verapamil**), *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**, **anlodipino**) e *benzotiazepinas* (p. ex., **diltiazem**).

■ Mecanismo de a3ro | Tipos de canais de c6lcio

As propriedades dos canais de cálcio operados por voltagem têm sido estudadas por técnicas de clampeamento de voltagem e *patch clamp* (ver Capítulo 3). Os fármacos de cada uma das três classes químicas mencionadas anteriormente ligam-se à subunidade α_1 do canal de cálcio do tipo L, mas em pontos distintos. Estes interagem alostericamente entre si e com a maquinaria de controle de passagem do canal, impedindo sua abertura (ver adiante e Figura 22.12), e, consequentemente, reduzindo a entrada de Ca^{2+}. Muitos antagonistas do cálcio mostram propriedades de uso-dependência (p. ex., o bloqueio é mais eficiente nas células cujos canais de cálcio estejam mais ativos; ver discussão anterior sobre antiarrítmicos da classe I). Pela mesma razão, também mostram ações bloqueadoras voltagem-dependentes, bloqueando mais eficientemente quando a membrana está despolarizada, causando abertura e inativação dos canais de cálcio.

▼ As di-hidropiridinas afetam a função dos canais de cálcio de modo complexo, e não apenas por fechamento físico do poro. Isso se tornou claro quando se verificou que algumas di-hidropiridinas (p. ex., BAY K 8644) ligam-se ao mesmo local, mas têm efeito oposto, ou seja, promovem abertura dos canais de cálcio operados por voltagem. Desse modo, o BAY K 8644 *aumenta* a força de contração cardíaca e *constringe* os vasos; o fármaco é antagonizado de modo competitivo pelo nifedipino.

Os canais de cálcio podem encontrar-se em um de três estados distintos, os denominados “modos” (ver Figura 22.12). Quando um canal está no modo 0, não se abre em resposta à despolarização; no modo 1, a despolarização produz uma baixa probabilidade de abertura, e cada abertura é breve. No modo 2, a despolarização produz uma probabilidade muito alta de abertura, e aberturas isoladas são prolongadas. Em condições normais, cerca de 70% dos canais em qualquer dado momento encontram-se no modo 1, com apenas 1% ou menos no modo 0; cada canal transita aleatoriamente e bem lentamente entre os três modos. Os antagonistas das di-hidropiridinas ligam-se seletivamente aos canais no modo 0, favorecendo, assim, esse estado de não abertura, enquanto os agonistas ligam-se seletivamente aos canais no modo 2 (ver Figura 22.12). Esse tipo de modulação bidirecional faz lembrar o fenômeno visto com a interação GABA/benzodiazepínicos (ver Capítulo 45) e convida à especulação sobre a existência de possível(eis) mediador(es) endógeno(s) di-hidropiridino-símile(s) com efeito regulador sobre a entrada de Ca^{2+}.

Em concentrações terapêuticas o **mibefradil** bloqueia tanto canais tipo T como tipo L, mas foi retirado do mercado para uso terapêutico porque causava interações medicamentosas adversas, interferindo no metabolismo de fármacos. A **etossuximida** (um inibidor da anidrase carbônica usado no tratamento de crises de ausência, ver Capítulo 46) também bloqueia canais T em neurônios talâmicos e reticulares.

■ Efeitos farmacolygicos

Os principais efeitos dos antagonistas do cálcio usados terapeuticamente são sobre os músculos cardíaco e liso. O verapamil afeta preferencialmente o coração, enquanto a maioria das di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino) exerce

efeito mais pronunciado sobre a musculatura lisa do que sobre o coração. O diltiazem é intermediário em suas ações.

■ Efeitos cardнacos

Os efeitos antiarrítmicos do verapamil e diltiazem foram discutidos anteriormente. Os antagonistas do cálcio causam bloqueio AV e redução da frequência cardíaca por suas ações sobre os tecidos de condução, mas isso é compensado pelo aumento de reflexo da atividade simpática secundariamente à sua ação vasodilatadora. Por exemplo, o nifedipino, em geral, causa taquicardia reflexa; o diltiazem praticamente não altera o pulso, e o verapamil diminui a frequência cardíaca. Os antagonistas do cálcio também têm um efeito inotrópico negativo em função de sua inibição da entrada de Ca^{2+} durante o platô do potencial de ação. O verapamil apresenta a ação inotrópica negativa mais acentuada e está contraindicado na insuficiência cardíaca, ao passo que o anlodipino não piora a mortalidade cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave, mas estável.

■ Musculatura lisa vascular

Os antagonistas do cálcio causam dilatação arterial/arteriolar generalizada, reduzindo, assim, a pressão arterial, mas não afetam muito as veias. Afetam todos os leitos vasculares, embora os efeitos regionais variem consideravelmente entre diferentes fármacos. Causam vasodilatação coronariana e são usados em pacientes com espasmo coronariano (angina variante). Outros tipos de musculatura lisa (p. ex., tratos biliar e urinário, útero) também são relaxados pelos antagonistas do cálcio, mas esses efeitos são terapeuticamente menos importantes do que suas ações sobre a musculatura lisa vascular.

Modo	Modo 0	Modo 1	Modo 2
	Etapa despolarizante	Antagonistas DHP	Etapa despolarizante Canal fechado Canal aberto
Probabilidade de abertura	Zero	Baixa	Alta
Favorecido por	Agonistas DHP		Agonistas DHP
% de tempo normalmente passado nesse modo	<1%	~70%	~30%

Figura 22.12 **Comportamento dos modos dos canais de cálcio.** Os traçados são registros de *patch clamp* (ver Capítulo 3) da abertura de canais de cálcio isolados (*deflexões para baixo*) em um *patch* de membrana de uma célula de músculo cardíaco. Impõe-se uma etapa despolarizante perto do início de cada traçado, causando aumento da probabilidade de abertura do canal. Quando o canal está no modo 1 (*centro*), isso causa a ocorrência de poucas aberturas breves; no modo 2 (*à direita*), o canal fica aberto a maior parte do tempo durante a fase de despolarização; no modo 0 (*à esquerda*), deixa de se abrir. Sob condições normais, em ausência de fármaco, o canal passa a maior parte do seu tempo nos modos 1 e 2, e apenas raramente entra no modo 0. *DHP*, di-hidropiridina. (Redesenhada de Hess *et al*., 1984. Nature 311, 538–544.)

■ Proteзro de tecidos isquкmicos

Há razões teóricas (ver Figura 22.8) pelas quais os antagonistas do cálcio poderiam exercer um efeito citoprotetor em tecidos isquêmicos (ver Capítulo 41) e, desse modo, seriam úteis para tratar IAM e AVE. No entanto, ensaios clínicos com amostragem aleatória têm sido frustrantes, com pouca ou nenhuma evidência de efeitos benéficos (ou prejudiciais) dos antagonistas do cálcio sobre a morbidade ou a mortalidade cardiovascular em grupos de pacientes, exceto hipertensos, nos quais os antagonistas do cálcio têm efeitos benéficos comparáveis aos dos outros fármacos que baixam a pressão arterial em escala semelhante (ver Capítulo 23). O **nimodipino** é parcialmente seletivo para a vasculatura cerebral e há alguma evidência de que reduz o vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoide.

■ Farmacocinйtica

Os antagonistas do cálcio em uso clínico são bem absorvidos no trato gastrintestinal e são administrados por via oral, exceto em algumas indicações especiais, como após hemorragia subaracnoide, para a qual existem preparações intravenosas. São extensamente metabolizados. As diferenças farmacocinéticas entre fármacos e preparações farmacêuticas distintos têm relevância clínica, porque determinam o intervalo posológico e a intensidade de alguns dos efeitos indesejáveis, como cefaleia e rubor. O anlodipino tem meia-vida de eliminação longa e é administrado 1 vez/dia, enquanto o nifedipino, o diltiazem e o verapamil têm meias-vidas de eliminação mais curtas e são administrados mais frequentemente ou

formulados em preparações de liberação lenta para permitir uma administração diária.

■ Efeitos adversos

Grande parte dos efeitos indesejáveis dos antagonistas do cálcio é uma extensão de suas ações farmacológicas principais. As di-hidropiridinas de ação curta causam rubor e cefaleia em virtude de sua ação vasodilatadora e, em uso crônico, costumam causar edema de tornozelo relacionado com a dilatação arteriolar e com o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. O verapamil pode causar constipação intestinal, provavelmente em razão dos efeitos sobre os canais de cálcio nos nervos gastrintestinais ou na musculatura lisa. Os efeitos cardíacos sobre o ritmo (p. ex., bloqueio cardíaco) e a força de contração (p. ex., piora de insuficiência cardíaca) foram discutidos anteriormente.

À parte desses efeitos previsíveis, os antagonistas dos canais de cálcio, como uma classe, têm poucos efeitos adversos idiossincráticos.

Antagonistas do cálcio 

- Bloqueiam a entrada de Ca^{2+} por restrição da abertura dos canais de cálcio tipo L operados por voltagem
- Há três antagonistas tipo L principais. Os fármacos típicos são: **verapamil**, **diltiazem** e di-hidropiridinas (p. ex., **nifedipino**)
- Afetam principalmente o coração e a musculatura lisa, inibindo a entrada de Ca^{2+} causada por despolarização nesses tecidos
- A seletividade entre o coração e a musculatura lisa varia; o **verapamil** é relativamente cardiosseletivo, o **nifedipino** é relativamente seletivo para a musculatura lisa, e o diltiazem é intermediário
- O efeito vasodilatador (principalmente di-hidropiridinas) ocorre principalmente em vasos de resistência, reduzindo a pós-carga. Os antagonistas do cálcio dilatam os vasos coronários, o que é importante na angina variante
- Efeitos sobre o coração (**verapamil**, **diltiazem**): ação antiarrítmica (principalmente taquicardias atriais) em virtude do comprometimento da condução atrioventricular; redução da contratilidade
- Usos clínicos:
  - Como antiarrítmica (principalmente **verapamil**)
  - Angina (p. ex., **diltiazem**)
  - Hipertensão (principalmente di-hidropiridinas)
- Os efeitos adversos incluem cefaleia, constipação intestinal (**verapamil**) e edema pré-tibial (di-hidropiridinas). Há risco de sobrevir insuficiência cardíaca ou bloqueio cardíaco, especialmente com o **verapamil**.

Usos clínicos dos antagonistas do cálcio 

- Arritmias (**verapamil**):
  - Para diminuir a frequência cardíaca na FA rápida
  - Para impedir a recorrência de TSV (a administração intravenosa de **verapamil** para extinguir crises de TSV foi substituída pelo uso de **adenosina**)
- Hipertensão: geralmente uma di-hidropiridina (p. ex., **anlodipino** ou **nifedipino** de liberação lenta; ver Capítulo 23)
- Na prevenção da angina (p. ex., **di-hidropiridina** ou **diltiazem**).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura complementar

Fink, M., Noble, D., 2010. Pharmacodynamic effects in the cardiovascular system: the modeller's view. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 106, 243–249.

Jones, D.A., Timmis, A., Wragg, A., 2013. Novel drugs for treating angina. BMJ 347, 34–37. (*Resumo útil*)

Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., 2014. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, tenth ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia.

Opie, L.H., Gersh, B.J., 2013. Drugs for the Heart, eighth ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia.

Aspectos específicos

Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

Bagrov, A.Y., Shapiro, J.I., Fedorova, O.V., 2009. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. Pharmacol. Rev. 61, 9–38. (*Revisa as interações fisiológicas entre os ECE e outros sistemas regulatórios que podem ser importantes na fisiopatologia da hipertensão essencial, na pré-eclâmpsia, na doença renal terminal, na insuficiência cardíaca congestiva e no diabetes*)

Blaustein, M.P., Chen, L., Hamlyn, J.M., 2016. Pivotal role of alpha 2 Na^+ pumps and their high affinity ouabain binding site in cardiovascular health and disease. J. Physiol. 594, 6079–6103. (*"A ouabaína endógena circulante modula a atividade da bomba 2 de Na^+ sensível à ouabaína e a expressão do transportador de Ca^{2+} e, via trocador Na^+/Ca^{2+}, homeostase de Ca^{2+}. Isso regula a sensibilidade para a atividade simpática, sinalização de Ca^{2+} e contração arterial e cardíaca."*)

Eltzschig, H.K., Sitkovsky, M.V., Robson, S.C., 2012. Purinergic signaling during inflammation. N. Engl. J. Med. 367, 2322–2333.

Noble, D., 2008. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. J. Pharmacol. Sci. 107, 107–117. (*Os modelos de células cardíacas estão suficientemente bem desenvolvidos para responder a questões sobre as ações de fármacos como a ranolazina, um bloqueador da corrente de sódio persistente introduzido recentemente na repolarização e na iniciação de arritmias*)

Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., et al., 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb. Exp. Pharmacol. 191, 341–366. (*Revisa o histórico, a estrutura, a função e as aplicações clínicas dos peptídios natriuréticos e de seus receptores*)

Rockman, H.A., Koch, W.J., Lefkowitz, R.J., 2002. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 415, 206–212.

Schoner, W., Scheiner-Bobis, G., 2007. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 293, C509–C536. (*Revisão: trata também do potencial anticâncer*)

Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. Circulation 119, 2656–2662. (*O NO local produzido pela nNOS regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por eNOS*)

Welsh, M.J., Hoshi, T., 1995. Molecular cardiology — ion channels lose the rhythm. Nature 376, 640–641. (*Comentário sobre a síndrome de Ward-Romano*)

Aspectos terapêuticos

COMMIT Collaborative Group, 2005. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 366, 1622–1632. (*O bloqueio beta precoce reduziu a fibrilação ventricular e o reinfarto, benefícios que foram contrabalançados por aumento de choque cardiogênico em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca; ver o comentário anexo de Sabatine, M.S. no mesmo fascículo, pp. 1587-1589*)

Connolly, S.J., Camm, J., Halperin, J.L., et al., 2011. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 365, 2268–2276. (*A dronedarona aumentou as taxas de AVE, insuficiência cardíaca e morte por causas cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial permanente e fatores de risco para eventos vasculares e é perigosa nesses pacientes*)

Fox, K., Ford, I., Steg, P.G., et al., 2008. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 372, 807–816. (*A ivabradina não melhora o fluxo cardíaco em todos os pacientes com doença na artéria coronária estável e disfunção sistólica ventricular esquerda, mas melhora o fluxo em pacientes com batimentos cardíacos > 70 bpm. Ver também um artigo adjacente: Fox K. et al., 2008. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 372: 817-821*)

Heusch, G., 2017. Critical issues for the translation of cardioprotection. Circ. Res. 120, 1477–1486. (*"Ensaios futuros devem se concentrar em intervenções/agentes com evidência pré-clínica robusta, ter dados sólidos de estudos de fase II de dosagem e tempos e recrutar pacientes que realmente tenham uma chance de se beneficiar da cardioproteção adjunta"*)

ISIS-4 Collaborative Group, 1995. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 345, 669–685. (*Ensaio impressionante: resultados frustrantes! O magnésio foi ineficaz; o nitrato oral não reduziu a mortalidade no primeiro mês*)

O'Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., et al., 2011. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N. Engl. J. Med. 365, 32–43. (*Ver também Topol, E.T., 2011. The lost decade of nesiritide. N. Engl. J. Med. 365, 81–82*)

Rahimtoola, S.H., 2004. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. Circulation 109, 2942–2946. (*Revisão*)

Roden, D.M., 2008. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. Br. J. Pharmacol. 154, 1502–1507. (*Esta reação adversa ocorre durante a terapia com alguns fármacos antiarrítmicos e também com vários medicamentos sem indicações cardiovasculares, incluindo certos antibióticos, antipsicóticos e anti-histamínicos. O mecanismo comum é a inibição de uma corrente de potássio repolarizante específica, I-Kr*)

Ruskin, J.N., 1989. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). N. Engl. J. Med. 321, 386–388. (*Ensaio de grande influência que mostra aumento da mortalidade com o tratamento ativo, apesar da supressão da arritmia*)

[1] “f” é de *funny* (“engraçado”), porque não é habitual que canais de cátions sejam ativados por hiperpolarização; os eletrofisiologistas cardíacos possuem um senso de humor peculiar!

[2] A **trimetazidina**, usada no tratamento da angina em alguns países da Europa, alega melhorar o metabolismo cardíaco bloqueando a oxidação de ácidos graxos, aumentando, assim, o uso de glicose como fonte de energia, o que requer menos oxigênio por unidade de energia gerada.

[3] A nomenclatura dos peptídios natriuréticos e de seus receptores é peculiarmente obtusa. Os peptídios são denominados “A” de atrial, “B” de cérebro (*brain*) – apesar de estarem presentes, principalmente, no ventrículo cardíaco – e “C” pela sequência A, B, C…; os NPR são denominados NPR-A, que se liga, preferencialmente, ao ANP; NPR-B, que se liga, preferencialmente, ao CNP; e NPR-C para receptor de “depuração” (*clearance*) porque, até recentemente, a depuração por meio de captação celular e degradação por enzimas lisossômicas era a única função definitiva conhecida deste ponto de ligação.

[4] ”Irreversível” pelas tecnologias atuais; terapias celulares baseadas em células-tronco cardíacas foram tentadas terapeuticamente e são um caminho de esperança para o futuro.

[5] Uma menina de 3 anos de idade começou a ter perdas temporárias da consciência, cuja frequência diminuiu com a idade. O ECG revelou prolongamento do intervalo QT. Aos 18 anos, perdeu a consciência quando estava correndo para pegar um ônibus. Aos 19 anos, ficou muito emocionada como participante de uma plateia de um programa de televisão ao vivo e teve morte súbita. Na atualidade, a base molecular desse raro distúrbio hereditário já é conhecida: ele é causado por uma mutação no gene que codifica um canal de potássio particular – denominado *HERG* – ou de outro gene SC*N5A*, que codifica o canal de sódio e cujo desarranjo acarreta perda da inativação da corrente de Na^+ (ver Welsh e Hoshi, 1995, para comentários).

[6] Nobel descobriu como estabilizar o TNG com *kieselguhr* (um composto de sílica), o que lhe possibilitou explorar suas propriedades explosivas na

dinamite, cuja fabricação lhe rendeu a fortuna com a qual passou a oferecer os prêmios que levam seu nome.

23 Sistema Vascular

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo trata da farmacologia dos vasos sanguíneos. As paredes das artérias, arteríolas, vênulas e veias contêm musculatura lisa cujo estado contrátil é controlado por hormônios circulantes e por mediadores liberados localmente das terminações nervosas simpáticas (ver Capítulo 15), células endoteliais e outras células residentes na parede do vaso ou de passagem a partir da corrente sanguínea. Essas substâncias agem, principalmente, regulando o Ca^{2+} nas células musculares lisas vasculares, conforme descrito no Capítulo 4. No presente capítulo, consideramos o controle da musculatura lisa vascular pelo endotélio e pelo sistema renina-angiotensina, seguido pelas ações de fármacos vasoconstritores e vasodilatadores. Por fim, consideramos brevemente os usos clínicos dos fármacos vasoativos em algumas doenças importantes, como hipertensão (pulmonar e sistêmica), insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud. O uso dos fármacos vasoativos no tratamento da angina é descrito no Capítulo 22.

INTRODU3ΓO

As ações dos fármacos sobre o sistema vascular podem ser divididas em efeitos sobre:

- A resistência vascular sistêmica total ("periférica"), um dos principais determinantes na pressão arterial
- A resistência de certos leitos vasculares individuais, a qual determina a distribuição local do fluxo sanguíneo para e em diferentes órgãos; tais efeitos são relevantes para o tratamento farmacológico da angina (ver

Capítulo 22), fenômeno de Raynaud, hipertensão pulmonar e choque circulatório

- A complacência da aorta e a reflexão de onda de pulso, que são relevantes para o tratamento da hipertensão, da insuficiência cardíaca e da angina
- O tônus venoso e o volume sanguíneo (a "plenitude" da circulação), que juntos determinam a pressão venosa central e são relevantes para o tratamento da insuficiência cardíaca e da angina; os diuréticos (que reduzem o volume sanguíneo) são discutidos no Capítulo 30
- Ateroma (ver Capítulo 24) e trombose (ver Capítulo 25)
- A formação de novos vasos (angiogênese) – importante, por exemplo, na retinopatia diabética (ver Capítulo 32) e no tratamento de doença maligna (ver Capítulo 57).

Os efeitos dos fármacos considerados neste capítulo são causados por ações nas células da musculatura lisa vascular. Assim como outros músculos, essa musculatura contrai-se quando a concentração citoplasmática de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) aumenta, porém o acoplamento entre $[Ca^{2+}]_i$ e contração é menos específico do que no músculo estriado voluntário ou cardíaco (ver Capítulo 4). Os vasoconstritores e vasodilatadores atuam aumentando ou reduzindo a $[Ca^{2+}]_i$ e/ou alterando a sensibilidade da maquinaria contrátil a $[Ca^{2+}]_i$. A Figura 4.10 (ver Capítulo 4) resume os mecanismos celulares envolvidos no controle de contração e relaxamento da musculatura lisa. O controle do tônus muscular liso vascular por diferentes mediadores é descrito em outros capítulos (norepinefrina, no Capítulo 15; 5-HT, no Capítulo 16; prostanoides, no Capítulo 18; óxido nítrico [NO], no Capítulo 21; peptídios natriuréticos cardíacos, no Capítulo 22; e hormônio antidiurético, no Capítulo 34). Aqui focaremos em primeiro lugar os mediadores derivados do endotélio e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, para depois observarmos as ações dos fármacos vasoativos e seus usos no tratamento de alguns problemas clínicos (hipertensão, insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud).

ESTRUTURA E FUN3ГO DO SISTEMA VASCULAR

O sangue é ejetado a cada batimento cardíaco do ventrículo esquerdo para a aorta, de onde flui rapidamente para os órgãos por meio de grandes artérias de condução. Sucessivas ramificações levam, por meio de artérias musculares, a arteríolas (endotélio cercado por uma camada de músculo liso com apenas uma célula de espessura) e capilares (tubos desprovidos de endotélio), em que ocorrem trocas gasosas e de nutrientes. Os capilares coalescem para formar vênulas pós-capilares, vênulas e veias cada vez maiores, levando, por meio da veia cava, ao coração direito. O sangue

desoxigenado ejetado do ventrículo direito percorre a artéria pulmonar, os capilares pulmonares e as veias pulmonares de volta ao átrio esquerdo.[1] Pequenas artérias musculares e arteríolas são os principais vasos de resistência, enquanto as veias são vasos de capacitância que contêm uma grande fração do volume sanguíneo total. Em termos de função cardíaca, portanto, as artérias e as arteríolas regulam a *pós-carga*, enquanto as veias e os vasos pulmonares regulam a *pré-carga* dos ventrículos (ver Capítulo 22).

As propriedades viscoelásticas das grandes artérias determinam a complacência arterial (p. ex., o grau em que o volume do sistema arterial aumenta quando a pressão se eleva). Esse é um fator importante em um sistema circulatório impulsionado por uma bomba intermitente, como o coração. O sangue ejetado do ventrículo esquerdo é acomodado pela distensão da aorta, que absorve as pulsações e oferece um fluxo relativamente constante aos tecidos. Quanto maior a complacência da aorta, maior a eficácia em amortecer as flutuações[2] e menores as oscilações da pressão arterial com cada batimento cardíaco (*i. e.*, a diferença entre a pressão sistólica e a diastólica, conhecida como “pressão diferencial”). A reflexão[3] da onda de pressão a partir dos pontos de ramificação na árvore vascular também sustenta a pressão arterial durante a diástole. Em pessoas jovens, isso auxilia a preservar uma perfusão constante de órgãos vitais, como os rins, durante a diástole.

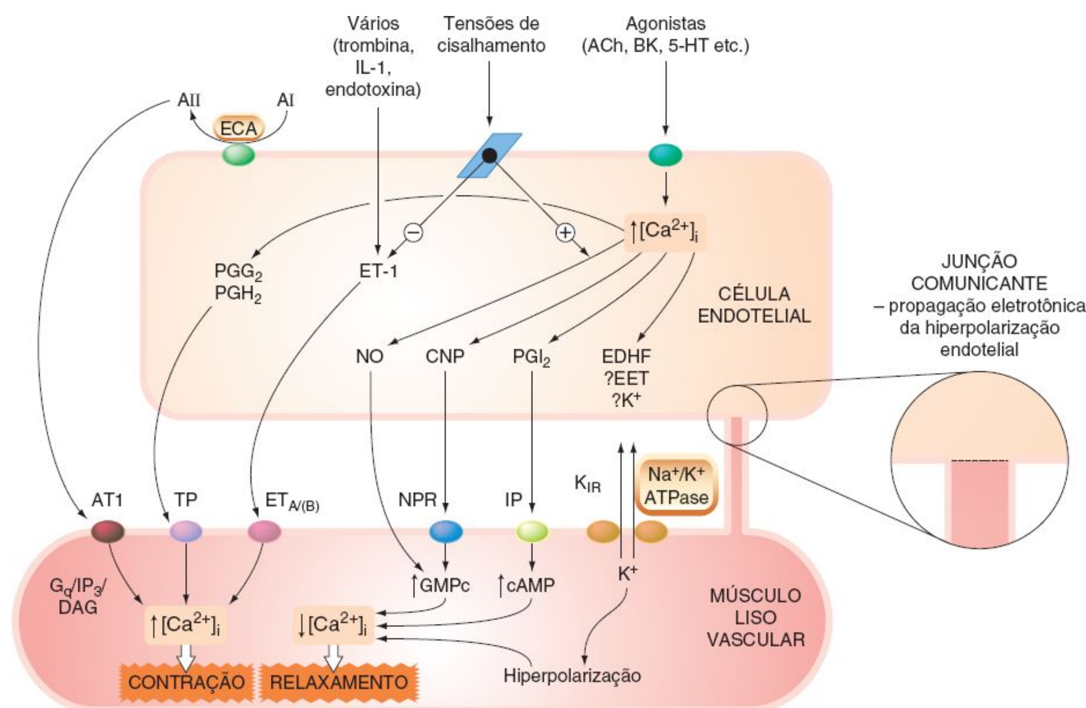


Figura 23.1 **Mediadores derivados do endotélio.** O esquema mostra alguns dos mediadores mais importantes para contração e relaxamento derivados do endotélio; muitos (ou até mesmo todos) os vasoconstritores também causam mitogênese do músculo liso,

enquanto os vasodilatadores comumente inibem a mitogênese. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *A*, angiotensina; *ECA*, enzima conversora de angiotensina; *ACh*, acetilcolina; AT_1, receptor AT_1 da angiotensina; *BK*, bradicinina; *CNP*, peptídio natriurético C; *DAG*, diacilglicerol; *EDHF*, fator hiperpolarizante derivado do endotélio; *EET*, ácido epoxieicosatetraenoico; *ET-1*, endotelina-1; $ET_{A/(B)}$, receptores A (e B) de endotelina; G_q, proteína G; *IL-1*, interleucina-1; *IP*, receptor de prostanoide I; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol; K_{IR}, canal de potássio retificador de entrada; Na^+/K^+*-ATPase*, bomba eletrogênica; *NO*, óxido nítrico; *NPR*, receptor de peptídio natriurético; *PG*, prostaglandina; *TP*, receptor de prostanoide T.

No entanto, a reflexão excessiva pode aumentar patologicamente a pressão sistólica na aorta porque, quanto menos complacente for a aorta, maior a velocidade da onda de pulso. Consequentemente, as ondas de pressão retornadas (refletidas) colidem com a onda de pulso do batimento cardíaco seguinte mais cedo no ciclo cardíaco. Isso resulta do endurecimento da aorta pela perda de elastina durante o envelhecimento, especialmente em pessoas com hipertensão. A elastina é substituída por colágeno sem elasticidade. O trabalho cardíaco (ver Capítulo 22) pode ser reduzido por aumento da complacência arterial ou por redução da reflexão da onda arterial (ambos diminuem a pressão de pulso), mesmo que o débito cardíaco e a pressão arterial média não se alterem. Acima de 55 anos de idade, a pressão diferencial e o endurecimento aórtico são fatores de risco importantes para doença cardíaca.

CONTROLE DO TÔNUS DA MUSCULATURA LISA VASCULAR

Além do sistema nervoso simpático (ver Capítulo 15), dois importantes sistemas fisiológicos que regulam o tônus vascular, o endotélio vascular e o sistema renina-angiotensina, merecem atenção especial.

ENDOTÉLIO VASCULAR

Um novo capítulo em nossos conhecimentos sobre controle vascular abriu-se com a descoberta de que o endotélio vascular atua não somente como barreira passiva entre plasma e líquido extracelular, mas também como fonte de numerosos e potentes mediadores. Estes controlam ativamente a musculatura lisa subjacente, bem como influenciam a função plaquetária e das células mononucleares; os papéis do endotélio na hemostasia e trombose são discutidos no Capítulo 25. Estão envolvidas várias classes distintas de mediadores (Figura 23.1).

- *Prostanoides* (ver Capítulo 18). Uma nova era iniciou-se com a descoberta da prostaglandina PGI_2 (prostaciclina), por Bunting, Gryglewski, Moncada e Vane (1976). Esse mediador, atuando sobre receptores IP (ver Capítulo 18), relaxa a musculatura lisa e inibe a agregação plaquetária por ativação da adenililato ciclase. As células endoteliais de microvasos sintetizam

também a PGE_2, que é um vasodilatador direto e, adicionalmente, inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas, embora não tenha o efeito da PGI_2 sobre as plaquetas. Os intermediários endoperóxidos de prostaglandina (PGG_2, PGH_2) são fatores de contração derivados do endotélio que atuam por intermédio dos receptores prostanoides T (TP) de tromboxanos (TX)

Músculo liso vascular 

- O músculo liso vascular é controlado por mediadores secretados por nervos simpáticos (ver Capítulo 15) e endotélio vascular e por hormônios circulantes
- A contração da célula muscular lisa é iniciada por uma elevação da $[Ca^{2+}]_i$, que ativa a quinase de cadeias leves da miosina, causando fosforilação da miosina. Alternativamente, o que ocorre é sensibilização dos miofilamentos ao Ca^{2+} por inibição da miosina fosfatase (ver Capítulo 4)
- Fármacos podem causar contração por meio de um ou mais mecanismos:
  - Liberação de Ca^{2+} por meio do trifosfato de inositol
  - Despolarização da membrana, abrindo os canais de cálcio controlados por voltagem e causando entrada de Ca^{2+}
  - Aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} por meio de ações sobre a quinase de cadeia leve da miosina e/ou miosina fosfatase (ver Capítulo 4, Figura 4.9)
- Fármacos causam relaxamento por:
  - Inibição da entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio operados por voltagem, direta (p. ex., **nifedipino**) ou indiretamente por hiperpolarização da membrana (p. ex., ativadores dos canais de potássio, como o metabólito ativo do **minoxidil**)
  - Aumento do cAMP ou GMPc intracelulares; o cAMP inativa a quinase da cadeia leve da miosina e facilita o efluxo de Ca^{2+}; o GMPc opõe-se aos aumentos de $[Ca^{2+}]_i$ induzidos por agonistas.

- *NO* (ver Capítulo 21). O *fator de relaxamento derivado do endotélio* (EDRF; do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) foi descrito por Furchgott e Zawadzki, em 1980, e identificado como NO pelos grupos de Moncada e de Ignarro (ver Figura 21.2). Tais descobertas expandiram enormemente nossos conhecimentos sobre o papel do endotélio. O NO

ativa a guanilato ciclase. É liberado de forma contínua nos vasos de resistência, dando origem ao tônus vasodilatador e contribuindo para o controle fisiológico da pressão arterial. Além de causar relaxamento vascular, inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares, a adesão e a agregação plaquetárias e a adesão e a migração de monócitos; consequentemente, pode proteger os vasos contra aterosclerose e trombose (ver Capítulos 24 e 25)

- *Peptídios*. O endotélio secreta vários peptídios vasoativos (ver Capítulo 19 para mecanismos gerais da secreção de peptídios). O *peptídio natriurético C* (CNP) (ver Capítulo 22) e a *adrenomedulina* (um peptídio vasodilatador originalmente descoberto em um tumor de suprarrenal – feocromocitoma –, mas expresso em muitos tecidos, inclusive no endotélio vascular) são vasodilatadores que atuam, respectivamente, por intermédio do GMPc e do cAMP. A *angiotensina II*, formada pela enzima conversora da angiotensina (ECA) na superfície das células endoteliais (p. 295), e a *endotelina* são potentes peptídios vasoconstritores derivados do endotélio
- *Fatores de hiperpolarização derivados do endotélio* (*EDHF*; do inglês, *endothelium-derived hyperpolarisation factors*). A PGI_2 e o NO hiperpolarizam as células musculares lisas vasculares, o que contribui para os efeitos relaxantes desses mediadores. Na ausência da síntese de prostaglandina e de NO, a dilatação e a hiperpolarização dependente do endotélio em resposta a vários mediadores (incluindo a acetilcolina e a bradicinina) persistem em alguns vasos. Diversos mediadores derivados do endotélio foram implicados nesse efeito, incluindo os *ácidos epoxieicosatrienoicos* (EET – derivados de enzimas do citocromo P450 endoteliais), diferentes produtos de lipo-oxigenases (LOX), *peróxido de hidrogênio* (H_2O_2), *monóxido de carbono* (CO), *sulfeto de hidrogênio* (H_2S) e o CNP – ver Félétou e Vanhoutte (2009). Além desses, estes autores definem um EDHF adicional, que seria dependente de canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca}) nas células endoteliais. Como o próprio nome indica, tais canais são ativados por aumento da $[Ca^{2+}]_i$ na célula endotelial.

Além de secretar mediadores vasoativos, as células endoteliais expressam várias enzimas e mecanismos de transporte que atuam sobre os hormônios circulantes e são importantes alvos da ação de fármacos. A ECA é um exemplo particularmente importante (ver pp. 295-296, incluindo Figuras 23.4 e 23.5).

Muitos mediadores derivados do endotélio são mutuamente antagonistas, evocando a imagem de jogadores de *rúgbi* que se opõem, oscilando para a frente e para trás em uma contenda; em momentos de exasperação, a pergunta é se tudo isso faz sentido ou se o projetista simplesmente não conseguiu se decidir. Faz-se uma distinção importante entre mecanismos que são tonicamente ativos em vasos de resistência em condições basais, pois é esse o caso com a divisão noradrenérgica do sistema nervoso (ver Capítulo 15), com o NO (ver Capítulo 21) e a endotelina (pp. 292-294), e aqueles que operam principalmente em resposta a traumatismo, inflamação etc., como ocorre com a PGI_2. Alguns dos que pertencem ao segundo grupo podem ser funcionalmente redundantes, representando talvez vestígios de mecanismos que foram importantes na evolução, ou podem, simplesmente, estar tomando fôlego na linha lateral do campo e estão prontos para voltar à briga se chamados pela ocorrência de alguma agressão vascular. Evidências para tal papel de "reforço" vêm, por exemplo, de camundongos que não contêm o receptor IP para PGI_2; eles têm pressão arterial normal e não desenvolvem trombose espontânea, mas são mais sensíveis a estímulos vasoconstritores e trombóticos do que seus congêneres selvagens (Murata *et al*., 1997).

Endotйlio na angiogкnese

Como foi esboçado no Capítulo 9, a função de barreira do endotélio vascular difere acentuadamente entre órgãos distintos, e seu desenvolvimento durante a angiogênese é controlado por vários fatores de crescimento, incluindo o *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF; do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e vários fatores específicos de tecidos, como o VEGF de glândulas endócrinas. Estes têm funções em processos de reparo e patogênese (p. ex., crescimento tumoral e neovascularização no olho – importante causa de cegueira em pacientes com diabetes melito). Esses fatores e seus receptores são alvos potencialmente frutíferos para desenvolvimento de fármacos e novas terapias (inclusive terapias gênicas, ver Capítulo 5).

Endotelina

■ Descoberta, biossнntese e secreзгo

Hickey *et al*. descreveram um fator vasoconstritor produzido por culturas de células endoteliais em 1985. Ele foi identificado como *endotelina (ET)*, um peptídio com 21 resíduos, por Yanasigawa *et al*. (1988), que conseguiram, em espaço de tempo impressionantemente curto, o isolamento, a análise e a clonagem do gene para esse peptídio, que, naquele tempo, era o vasoconstritor mais potente conhecido.[4]

Tabela 23.1 **Distribuição de endotelinas e receptores de endotelinas em vários tecidos.**[a]

	Endotelina	Receptor de endotelina

Tecidos	1	2	3	ET_A	ET_B
Tecido vascular Endotélio	++++	−	−		+
Músculo liso	+	−	−	++	−
Cérebro	+++		+	+	+++
Rins	++	++	+	+	++
Intestinos	+	+	+++	+	+++
Suprarrenal	+	−	+++	+	++

[a]Níveis de expressão de endotelinas ou do mRNA do receptor e/ou endotelinas imunorreativas: ++++, mais alto; +++, alto; ++, moderado; +, baixo.

(Adaptada de Masaki, T., 1993. Endocr. Rev. 14, 256-268.)

▼ Três genes codificam diferentes sequências (ET-1, ET-2 e ET-3), cada um com uma estrutura distinta “em cajado de pastor” produzida por duas pontes dissulfeto internas. Essas isoformas se expressam diferentemente em órgãos como o cérebro e as suprarrenais (Tabela 23.1), sugerindo que as endotelinas tenham funções além do sistema cardiovascular, e isso é apoiado por observações em camundongos em que o gene que codifica ET-1 se desagrega (ver adiante). A ET-1 é a única endotelina presente nas células endoteliais e também se expressa em muitos outros tecidos. Sua síntese e ações são resumidas, esquematicamente, na Figura 23.2. A ET-2 se distribui muito menos amplamente: está presente nos rins e no intestino. A ET-3 está presente em cérebro, pulmões, intestino e suprarrenal. A ET-1 é sintetizada a partir de uma molécula precursora com 212 resíduos (pré-pró-ET), que é processada dando origem a uma “ET-1 grande” e finalmente clivada por uma enzima conversora de endotelina para produzir ET-1. Ocorre a clivagem, não na posição Lis-Arg ou Arg-Arg habitual (ver Capítulo 19), mas em um par Trp-Val, o que indica a ação de uma endopeptidase muito atípica. A enzima conversora é uma metaloprotease e é inibida por **fosforamidona** (uma ferramenta farmacológica, mas sem uso terapêutico). A ET-1 grande é convertida em ET-1 no meio intracelular e

também na superfície das células endoteliais e de células da musculatura lisa.

Os estímulos para síntese de endotelina incluem muitos mediadores vasoativos liberados por traumatismo ou inflamação, incluindo plaquetas ativadas, endotoxina, trombina, várias citocinas e fatores de crescimento, angiotensina II, hormônio antidiurético (ADH; do inglês, *antidiuretic hormone*), epinefrina, insulina, hipoxia e pequenas tensões de cisalhamento. Entre os inibidores da síntese de endotelina, citam-se NO, peptídios natriuréticos, PGE_2, PGI_2, heparina e altas tensões de cisalhamento.

A liberação da ET-1 é mal compreendida. A ET-1 pré-formada pode ser armazenada em células endoteliais, embora provavelmente não em grânulos. A concentração de ET-1 no plasma é extremamente baixa (< 5 pmol/ℓ) para ativar os receptores de endotelina, mas as concentrações no espaço extracelular, entre o endotélio e a musculatura lisa vascular, são provavelmente muito mais altas, uma vez que os antagonistas dos receptores de endotelina (ver adiante) causam vasodilatação quando infundidos diretamente na artéria braquial, implicando a atividade vasoconstritora tônica mediada por ET-1 na vasculatura de resistência. A ET-1 tem meia-vida de eliminação plasmática de menos de 5 min, apesar de uma duração muito maior de ação após administração intravenosa, e a sua depuração ocorre principalmente nos pulmões e nos rins.

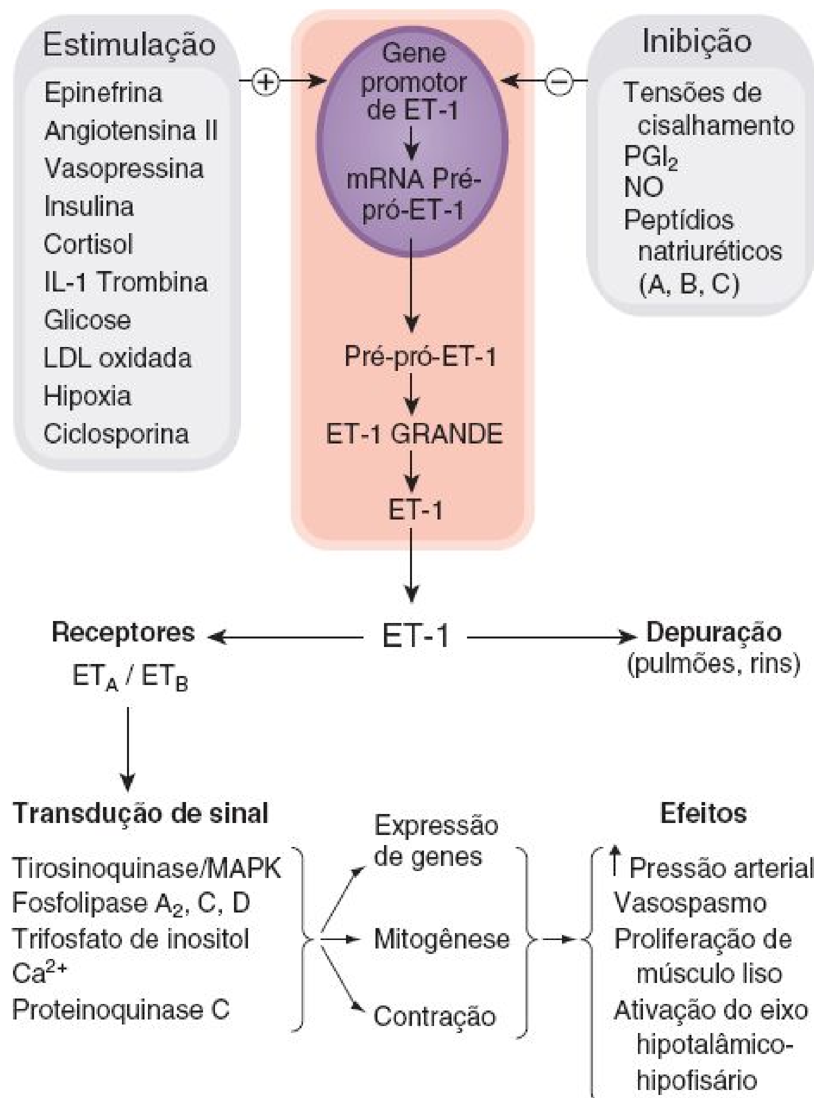


Figura 23.2 **Síntese, ações e efeitos da endotelina-1 (ET-1).** O esquema mostra apenas algumas das ações mais importantes. *IL-1*, interleucina-1; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *MAPK*, proteinoquinase ativada por mitógenos; *NO*, óxido nítrico; *PGI_2*, prostaglandina I_2.

Tabela 23.2 **Receptores de endotelinas.**

Receptor	Afinidade	Resposta farmacológica
ET_A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasoconstrição, constrição brônquica, estimulação da secreção de aldosterona
ET_B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Vasodilatação, inibição da agregação plaquetária *ex vivo*

(De Masaki, T., 1993. Endocr. Rev. 14, 256–268.)

■ Receptores e efeitos da endotelina

Há dois tipos de receptores de endotelina, designados ET_A e ET_B (Tabela 23.2), ambos acoplados a proteínas G (ver Capítulo 3). A resposta global predominante é vasoconstrição. Uma questão-chave não resolvida é o mecanismo molecular preciso da resposta vasoconstritora prolongada, mencionada anteriormente; a dissociação da ET-1 dos receptores ET_A é lenta em comparação com outras dissociações de agonistas peptídicos/receptores, com meia-vida de cerca de 6 h, como esperado se as respostas constritoras de longa duração se deverem à dissociação agonista lenta. No entanto, a ligação não é irreversível – importante quando se considera possíveis indicações terapêuticas para antagonistas (Davenport *et al*., 2016).

▼ A ET-1 ativa, preferencialmente, os receptores ET_A. O RNA mensageiro para o receptor ETA se expressa em muitos tecidos humanos, incluindo musculatura lisa vascular, coração, pulmões e rins. Não se expressa no endotélio. As respostas mediadas pelo ET_A incluem vasoconstrição, constrição brônquica e secreção de aldosterona. Os receptores ET_A são acoplados à fosfolipase C, que estimula as trocas Na^+/H^+, a proteinoquinase C e a mitogênese, bem como causam vasoconstrição por meio da liberação de Ca^{2+} mediada pelo trifosfato de inositol (ver Capítulo 3). Há vários antagonistas parcialmente seletivos do receptor ET_A, incluindo BQ-123 (um pentapeptídio cíclico) e diversos fármacos não peptídicos ativos por via oral (p. ex., **bosentana**, um antagonista ET_A/ET_B misto, e **ambrisentana**, seletiva para ET_A, usados no tratamento de hipertensão arterial pulmonar – ver pp. 307-308). Os receptores ET_B são ativados em um grau semelhante pelas três isoformas de endotelina, mas a *sarafotoxina S6c* (um peptídio com 21 resíduos que compartilha a estrutura em cajado das endotelinas e foi isolado do veneno de uma serpente africana) é um agonista seletivo e demonstrou-se útil como ferramenta farmacológica para estudar o receptor ET_B. O RNA mensageiro para o receptor ET_B se expressa, principalmente, no cérebro (especialmente no córtex cerebral e no cerebelo), com expressão moderada em aorta, coração, pulmões, rins e suprarrenais. Diferentemente do receptor ET_A, expressa-se altamente no endotélio, onde causa *vasodilatação* por estimular a produção de NO e PGI_2, mas também está

presente na musculatura lisa vascular, onde inicia vasoconstrição como o receptor ET_A. Os receptores ET_B têm um papel na eliminação de ET-1 da circulação, e os antagonistas de ET com afinidade pelos receptores ET_B, consequentemente, aumentam a concentração plasmática de ET-1, complicando a interpretação dessas concentrações durante os experimentos com esses fármacos.

■ Fun3xes da endotelina

A ET-1 é um mediador local, e não um hormônio circulante, embora estimule a secreção de vários hormônios (ver Tabela 23.1). A administração de um antagonista do receptor ET_A ou de fosforamidona na artéria braquial aumenta o fluxo sanguíneo no antebraço; além disso, antagonistas do receptor ET_A diminuem a pressão arterial, sugerindo que a ET-1 contribua para o tônus vasoconstritor e para o controle da resistência vascular periférica nos humanos. As endotelinas têm várias outras funções possíveis, afetando os seguintes:

- Liberação de vários hormônios, inclusive o peptídio natriurético atrial, a aldosterona, a epinefrina e os hormônios hipotalâmicos e hipofisários
- Natriurese e diurese via ações de ET-1 derivada do ducto coletor atuando sobre receptores ET_B nas células epiteliais tubulares
- Síntese de tireoglobulina (a concentração de ET-1 nos folículos da tireoide é extremamente alta)
- Controle do fluxo sanguíneo uteroplacentário (a ET-1 é abundante no líquido amniótico)
- Vasospasmos renal e cerebral (Figura 23.3)
- Desenvolvimento do sistema cardiorrespiratório (caso o gene ET-1 seja adulterado experimentalmente em camundongos, ocorrem anomalias de desenvolvimento dos tecidos do arco faríngeo e os homozigotos morrem de insuficiência respiratória ao nascimento, e os antagonistas do receptor ET são teratogênicos, causando distúrbios do desenvolvimento cardiorrespiratório).

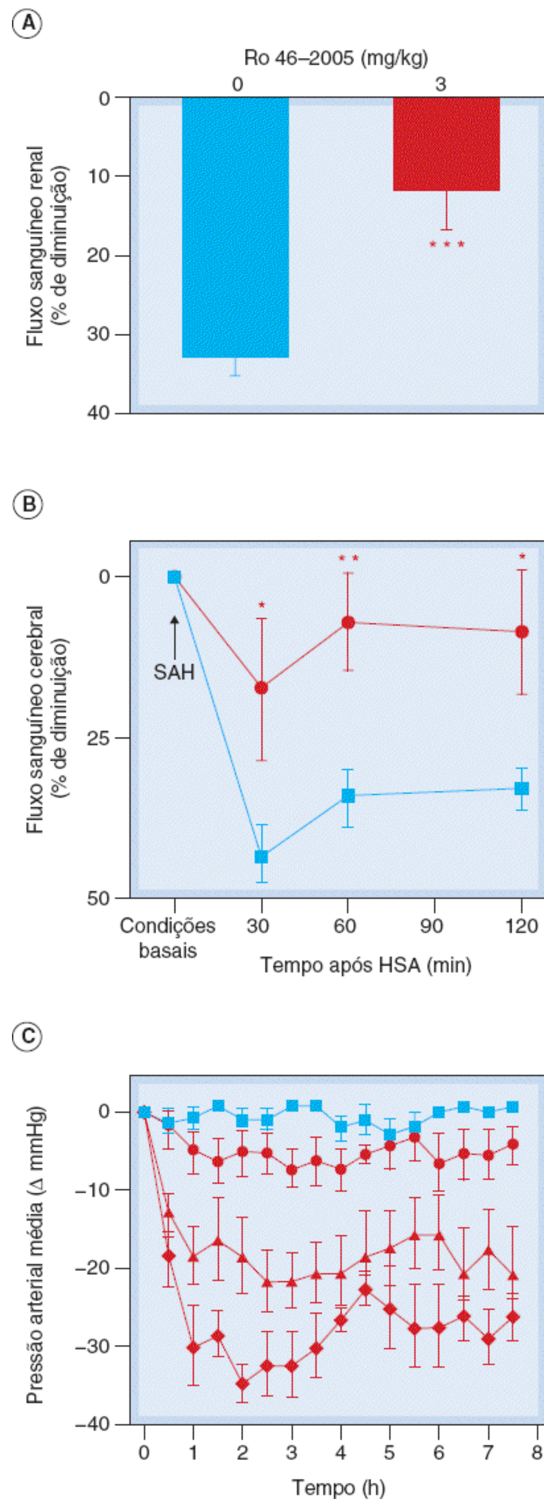


Figura 23.3 **Efeitos *in vivo* de um antagonista potente não peptídico dos receptores ET_A e ET_B da endotelina-1, Ro 46-2005, em três modelos animais. A.** Prevenção de vasoconstrição renal pós-isquêmica pelo Ro 46-2005 em ratos. **B.** Prevenção da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral pelo Ro 46-2005 após hemorragia subaracnoide (HSA) em ratos tratados com placebo (*azul*) ou com Ro 46-2005 (*vermelho*). **C.** Efeito do

Ro 46-2005 administrado por via oral sobre a pressão arterial média em macacos-esquilo com depleção de sódio tratados com placebo (*azul*) ou doses crescentes de antagonista (*vermelho*: • < ▲ < ♦). (De Clozel, M. *et al*., 1993. Nature 365, 759-761.)

Papel do endotélio no controle do músculo liso vascular 

- As células endoteliais liberam mediadores vasoativos incluindo a prostaciclina (PGI_2), o NO e fator(es) de hiperpolarização diferente(s), mas incompletamente caracterizado(s) "EDHF" (vasodilatadores); e endotelina e agonistas do receptor de endoperóxido de tromboxano (vasodilatadores)
- Muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina e bradicinina) atuam por meio da produção endotelial de NO. Este gás é derivado da arginina e é produzido quando a $[Ca^{2+}]_i$ aumenta na célula endotelial ou quando aumenta a sensibilidade da NO sintase endotelial ao Ca^{2+} (ver Figura 21.3)
- O NO relaxa o músculo liso, aumentando a formação de GMPc
- A endotelina é um peptídio vasoconstritor potente e de ação prolongada, liberado de células endoteliais por muitos fatores químicos e físicos. Não fica confinada aos vasos e tem vários papéis funcionais.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina tem ação sinérgica com a divisão simpática do sistema nervoso, aumentando, por exemplo, a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Estimula a secreção de aldosterona e desempenha um papel central no controle da eliminação de Na^+ e do volume de líquido, bem como do tônus vascular.

O controle da secreção de renina (Figura 23.4) é compreendido apenas em parte. É uma enzima proteolítica que é secretada pelo *aparelho justaglomerular* (ver Capítulo 30, Figura 30.2) em resposta a vários estímulos fisiológicos, incluindo uma queda da pressão de perfusão renal ou uma queda da concentração de Na^+ no túbulo distal que é detectada pela *mácula densa* (uma parte especializada do túbulo distal aposta ao aparelho justaglomerular). A atividade nervosa simpática renal, os agonistas β-adrenérgicos e a PGI_2 estimulam diretamente a secreção de renina, enquanto a angiotensina II causa inibição em retroalimentação (*feedback*). O peptídio natriurético atrial (ver Capítulo 22) também inibe a secreção de renina. A renina é removida rapidamente do plasma. Atua sobre o *angiotensinogênio* (uma globulina plasmática produzida no fígado), destacando um decapeptídio, a *angiotensina I*.

A angiotensina I está inativa, mas é convertida pela *ECA* em um octapeptídio, a *angiotensina II*, que é um potente vasoconstritor. A angiotensina II é substrato para enzimas (aminopeptidases A e N) que removem resíduos isolados de aminoácidos, dando origem, respectivamente, à angiotensina III e à angiotensina IV (Figura 23.5). A angiotensina III estimula a secreção de aldosterona e está envolvida na sensação de sede. A angiotensina IV também tem ações distintivas, provavelmente por intermédio de seu próprio receptor, incluindo a liberação endotelial do *inibidor-1 do ativador do plasminogênio* (ver Capítulo 25). Os receptores para angiotensina IV têm distribuição característica, inclusive no hipotálamo.

A ECA é uma enzima ligada à membrana na superfície de células endoteliais e é particularmente abundante no pulmão, que tem uma vasta superfície de endotélio vascular.[5] A isoforma comum de ECA também está presente em outros tecidos vascularizados, incluindo o coração, o cérebro, o músculo estriado e os rins, e não se restringe às células endoteliais. Consequentemente, pode ocorrer formação local de angiotensina II em diferentes leitos vasculares, o que proporciona controle local independente da angiotensina II veiculada pelo sangue. A ECA inativa a bradicinina (ver Capítulo 19) e alguns outros peptídios. Isso pode contribuir para as ações farmacológicas dos inibidores da ECA (IECA), como será discutido adiante.

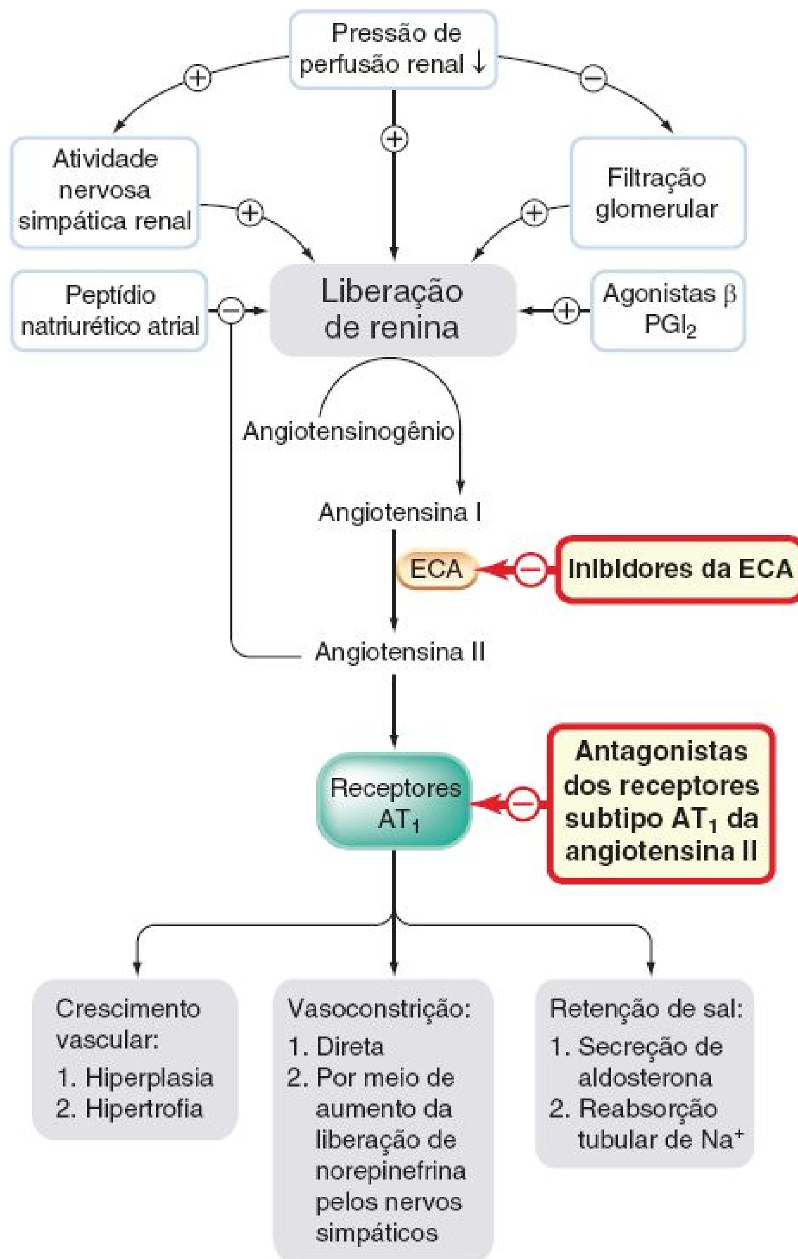


Figura 23.4 **Controle da liberação e formação de renina e ação da angiotensina II.** São mostrados os pontos de ação dos fármacos que inibem a cascata. *ECA*, enzima conversora de angiotensina; AT_1, subtipo 1 do receptor de angiotensina II; PGI_2, prostaglandina I_2.

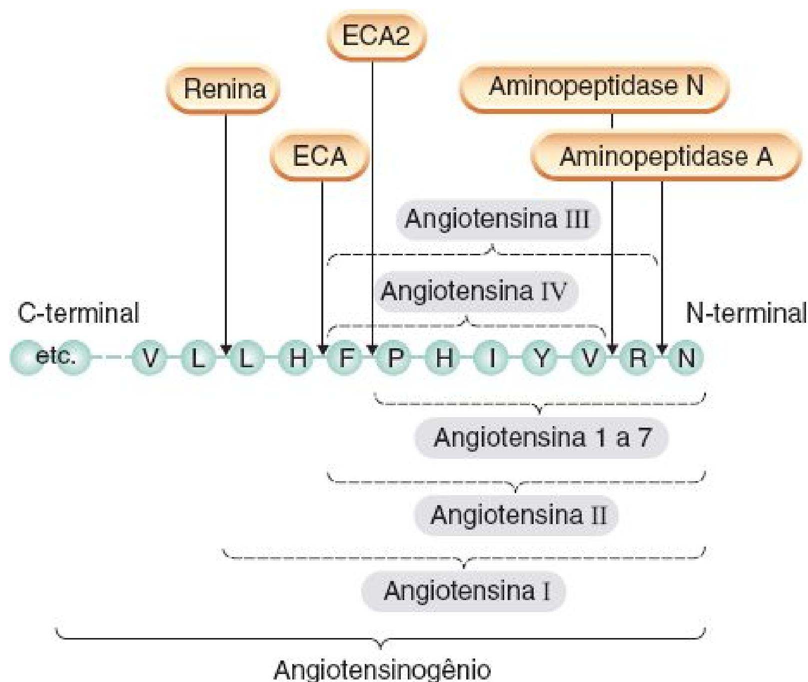


Figura 23.5 **Formação das angiotensinas I–IV a partir do N-terminal da proteína precursora, o angiotensinogênio.** Também é mostrada a angiotensina 17, que é um produto da ação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e de actinas opostas à angiotensina II.

Tabela 23.3 **Classificação dos fármacos vasoativos de ação indireta.**

Local	Mecanismo	Exemplos	Capítulo
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	Liberação de norepinefrina	Tiramina	15
	Bloqueiam captura de norepinefrina	Cocaína	15
Endotélio	Liberação de endotelina	Angiotensina II (parcialmente)	Este capítulo
Vasodilatadores			
Nervos simpáticos	Inibem a liberação de norepinefrina	Prostaglandina E_2, guanetidina	18 15
Endotélio	Liberação de óxido nítrico	Acetilcolina, substância P	21

Sistema nervoso central	Inibição vasomotora	Anestésicos	42
Enzimas	Inibição da ECA	Captopril	Este capítulo

▼ A ECA2, um homólogo da ECA, converte a angiotensina II em angiotensina 1-7 (Ang 1-7), como mostrado na Figura 23.5. A Ang 1-7 atua no receptor Mas (um receptor acoplado à proteína G codificada pelo oncogene *MAS1*), opondo-se aos efeitos da angiotensina II. A ECA2 é amplamente expressa, incluindo em cardiomiócitos e células endoteliais, e exerce um efeito potencialmente protetor contra a insuficiência cardíaca. A ECA2 humana recombinante foi testada em seres humanos sem efeitos adversos, ao mesmo tempo que diminuiu a angiotensina II no plasma e aumentou a concentração de Ang 1-7. Para uma revisão recente do potencial terapêutico de aumentar a ação da ECA2/Ang 1-7 para a insuficiência cardíaca, ver Patel *et al*. (2016). A ECA2 é expressa nas células de Leydig dos testículos, e os ratos machos que não dispõem dessa isoforma da ECA apresentavam redução acentuada da fertilidade. A ECA2 é insensível aos inibidores convencionais da ECA.

As principais ações da angiotensina II são mediadas pelos receptores AT_1 e/ou AT_2, que pertencem à família dos receptores acoplados às proteínas G. Os efeitos mediados pelos receptores AT_1 incluem:

- Vasoconstrição generalizada, especialmente acentuada em arteríolas eferentes dos glomérulos renais
- Aumento da liberação de norepinefrina, reforçando os efeitos simpáticos
- Reabsorção tubular proximal de Na^+
- Secreção de aldosterona do córtex da suprarrenal (ver Capítulo 34)
- Crescimento de células cardíacas e vasculares.[6]

Os receptores AT_2 são expressos durante a vida fetal e em regiões distintas do cérebro em adultos. Acredita-se que estejam envolvidos no crescimento, no desenvolvimento e no comportamento exploratório. Os efeitos cardiovasculares dos receptores AT_2 (inibição do crescimento celular e redução da pressão arterial) são relativamente sutis e se opõem aos dos receptores AT_1.

A via renina-angiotensina-aldosterona contribui para a patogênese da insuficiência cardíaca, e várias classes muito importantes de fármacos terapêuticos atuam em diferentes pontos da via (ver Figura 23.4).

FÁRMACOS VASOATIVOS

Os fármacos podem afetar a musculatura lisa vascular, atuando diretamente sobre as células musculares lisas, ou indiretamente, por exemplo, sobre as células endoteliais, sobre as terminações nervosas simpáticas ou sobre o sistema nervoso central (SNC) (Tabela 23.3). Os mecanismos dos vasoconstritores e vasodilatadores de ação direta estão resumidos na Figura 4.10 (ver Capítulo 4). Muitos fármacos de ação indireta são discutidos em outros capítulos (ver Tabela 23.3). Aqui, concentramo-nos nos agentes que não são discutidos em outras partes do livro.

FÁRMACOS VASOCONSTRITORES

Os agonistas de receptores α_1-adrenérgicos e fármacos que liberam norepinefrina das terminações nervosas simpáticas ou inibem sua captura (aminas simpatomiméticas) são discutidos no Capítulo 15. Também são predominantemente vasoconstritores alguns eicosanoides (p. ex., *tromboxano* A_2; ver Capítulos 18 e 25) e alguns peptídios, notadamente *endotelina, angiotensina* e *ADH*. A **sumatriptana** e os alcaloides do *ergot*, atuando sobre certos receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT_2 e 5-HT_{1D}), também causam vasoconstrição (ver Capítulo 16).

Angiotensina II

O papel fisiológico do sistema renina-angiotensina foi descrito anteriormente. A angiotensina II é aproximadamente 40 vezes mais potente que a norepinefrina para elevar a pressão arterial. Assim como os agonistas α_1-adrenérgicos, causa constrição principalmente da vasculatura cutânea, esplâncnica e renal, com menos efeito sobre o fluxo sanguíneo para o cérebro e a musculatura esquelética. Não tem usos clínicos de rotina, embora tenha mostrado ser uma promessa no tratamento do choque vasodilatador (Khanna *et al*., 2017), residindo sua principal importância terapêutica no fato de que outros fármacos (p. ex., **captopril** e **losartana**; ver pp. 300-301) afetam o sistema cardiovascular por redução de sua produção ou ação.

Hormônio antidiurético

O ADH (também conhecido como vasopressina) é um hormônio peptídico da neuro-hipófise (ver Capítulo 34). É fisiologicamente importante por sua ação antidiurética sobre os rins (ver Capítulo 30), mas também é um vasoconstritor potente. Seus efeitos são iniciados por dois receptores distintos (V_1 e V_2). A retenção de água é mediada pelos receptores V_2, ocorre em baixas concentrações plasmáticas de ADH e envolve ativação da adenililato ciclase nos ductos coletores renais. A vasoconstrição é mediada pelos receptores V_1 (dois subtipos, ver Capítulo 34), exige concentrações mais altas de ADH e envolve ativação da fosfolipase C (ver Capítulo 3). O ADH causa

vasoconstrição generalizada, incluindo os vasos cutâneos, celíacos, mesentéricos e coronários. Afeta, também, outros músculos lisos (p. ex., gastrintestinais e uterinos), e causa cólicas abdominais por essa razão. A vasopressina ou seu análogo, a **terlipressina**, é comumente usada para tratar pacientes com varizes esofágicas sangrantes e hipertensão portal antes de um tratamento endoscópico mais definitivo, embora os gastroenterologistas também tenham a opção de usar a **octreotida** (indicação não regulamentada; ver Capítulo 34) para tal. Pode também ter um papel no tratamento do choque vasodilatador (p. 307).

Endotelina

As endotelinas foram discutidas anteriormente no contexto de seus papéis fisiológicos; como explicado, apresentam ações vasodilatadoras e vasoconstritoras, mas predominando a vasoconstrição. A administração intravenosa causa vasodilatação transitória seguida por vasoconstrição profunda e de longa duração. As endotelinas são vasoconstritores ainda mais potentes que a angiotensina II. Até agora, não têm usos clínicos, e os antagonistas da endotelina foram liberados apenas para a hipertensão pulmonar primária (p. 308).

FБRMACOS VASODILATADORES

Os vasodilatadores têm papel importante no tratamento de problemas comuns, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e angina de peito, bem como certos distúrbios menos comuns, porém sérios, incluindo hipertensão pulmonar e doença de Raynaud.

Vasodilatadores de aзro direta

Os alvos sobre os quais estes fármacos agem para relaxar a musculatura lisa vascular incluem os canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana plasmática, os canais do retículo sarcoplasmático (liberação ou recaptação de Ca^{2+}) e as enzimas que determinam a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+} (ver Figura 4.10).

Substâncias vasoconstritoras 

- Os principais grupos são as aminas simpatomiméticas (de ação direta e indireta, ver Capítulo 15), certos eicosanoides (especialmente tromboxano A_2; ver Capítulo 18), peptídios (angiotensina II, ADH e endotelina; ver Capítulo 19) e um grupo de fármacos variados (p. ex., alcaloides do *ergot*, ver Capítulo 16)
- Os usos clínicos incluem aplicações locais (p. ex., descongestão nasal, coadministração com anestésicos locais). As aminas simpatomiméticas e o **ADH** são usados no choque circulatório. A **epinefrina** é salvadora no choque anafilático e na parada cardíaca. O **ADH** ou a **terlipressina** (um análogo) têm sido usados como infusão intravenosa para cessar o sangramento de varizes esofágicas antes da cirurgia em pacientes com hipertensão portal causada por doença hepática.

■ Antagonistas do cálcio

Os antagonistas do cálcio do tipo L são discutidos no Capítulo 22.

■ Fármacos que ativam canais de potássio

Alguns fármacos (p. ex., **minoxidil** e **diazóxido**) relaxam a musculatura lisa por indução à abertura de canais K_{ATP} (Figura 23.6). Essa ação hiperpolariza as células e "desliga" os canais de cálcio dependentes de voltagem. Os ativadores dos canais de potássio trabalham pela ação antagonizante da ATP intracelular nesses canais.

O minoxidil (atuando por meio de um metabólito ativo de sulfato) é um vasodilatador especialmente potente e com duração de ação prolongada, usado como fármaco de último recurso no tratamento de hipertensão grave não responsiva a outros fármacos. Causa hirsutismo (de fato, o metabólito ativo é usado como creme tópico para tratar calvície, ver Capítulo 28); acentuada retenção de sal e água, por isso geralmente é prescrito em combinação com um diurético de alça; e taquicardia reflexa, a qual pode ser prevenida com o uso de um antagonista β-adrenérgico. O **nicorandil** (ver Capítulo 22), usado na angina refratária, combina ativação de canais K_{ATP} com atividade doadora de NO.

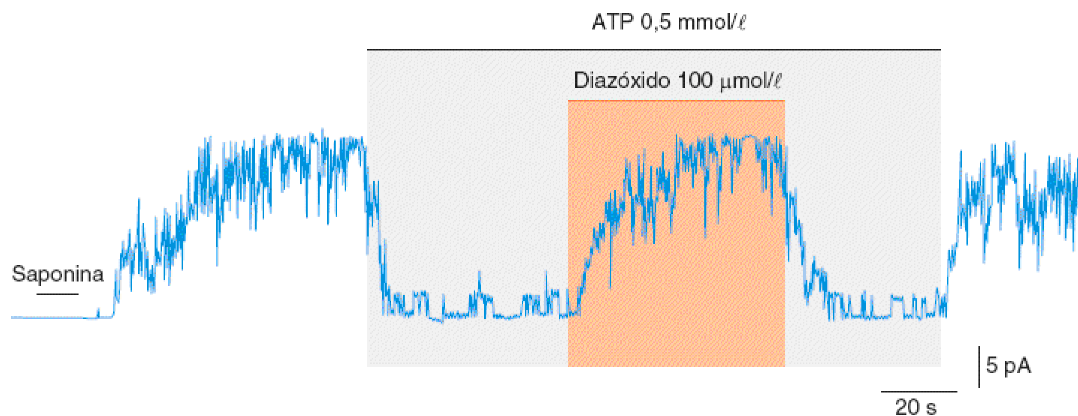


Figura 23.6 **Canais de potássio sensíveis a ATP.** Registro de *patch clamp* (ver Capítulo 3) de uma célula B pancreática secretora de insulina: a saponina permeabilizou a célula, com perda do ATP intracelular, causando abertura dos canais (deflexão para cima) até serem inibidos pelo ATP. A adição de diazóxido, um vasodilatador (que também inibe a secreção de insulina; ver texto) reabre os canais. Na musculatura lisa, isso causa hiperpolarização e relaxamento. (Redesenhada de Dunne *et al*., 1990. Br. J. Pharmacol. 99, 169.)

■ F6rmacos que atuam por meio de nucleotнdios cнclicos

Ativação da ciclase

Muitos fármacos relaxam a musculatura lisa vascular por aumento da concentração celular de GMPc ou cAMP. Por exemplo, o NO, os nitratos e os peptídios natriuréticos atuam por intermédio do GMPc (ver Capítulos 21 e 22); BAY41-2272, uma pirazolopiridina, ativa a guanililato ciclase solúvel por meio de um ponto independente de NO (ver Capítulo 21). Os β_2-*agonistas*, a *adenosina* e a *PGI*$_2$ aumentam o cAMP citoplasmático (ver Capítulos 15, 17 e 18). A *dopamina* tem ações mistas, vasodilatadoras e vasoconstritoras. Dilata, seletivamente, os vasos renais, em que aumenta o cAMP por ativação da adenililato ciclase. Quando administrada em infusão intravenosa, a dopamina produz um misto de efeitos cardiovasculares decorrentes de ações agonistas sobre os receptores α e β-adrenérgicos, bem como sobre os receptores de dopamina. A pressão arterial aumenta discretamente, mas os principais efeitos são a vasodilatação na circulação renal e o aumento do débito cardíaco. A dopamina foi amplamente usada em unidades de terapia intensiva (UTI) em pacientes nos quais parecia iminente uma insuficiência renal associada à diminuição da perfusão renal; apesar do seu efeito benéfico sobre a hemodinâmica renal, ensaios clínicos demonstraram que não melhora a sobrevida nessas circunstâncias, e este uso está obsoleto. A **nesiritida**, uma forma recombinante do peptídio natriurético humano do tipo B (BNP) (ver Capítulo 22), foi amplamente utilizada nos EUA para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada, mas os dados da eficácia não impressionaram (O'Connor *et al*., 2011). Contudo, o **sacubitril**, profármaco de um

metabólito ativo sacubitilato, um inibidor da neprilisina (também conhecida como endopeptidase neutra [NEP]), aumenta os peptídios natriuréticos circulantes (BNP e ANP) e, em combinação fixa com a **valsartana**, é eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca crônica (ver adiante, p. 305).

O **nitroprussiato** (nitroferricianeto) é um potente vasodilatador que atua pela liberação de NO (ver Capítulo 21). Diferentemente dos nitratos orgânicos, atua igualmente sobre a musculatura arterial e venosa. Sua utilidade clínica é limitada porque precisa ser administrado IV. Sofre hidrólise em solução (particularmente quando exposto à luz), com formação de cianeto. A solução intravenosa, portanto, precisa ser preparada recentemente a partir do pó seco e protegida da luz. O nitroprussiato é rapidamente convertido em tiocianato no organismo, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos, sendo necessário, então, ser administrado em infusão contínua com cuidadoso monitoramento para evitar hipotensão. O uso prolongado causa acúmulo de tiocianato e toxicidade (fraqueza, náuseas e inibição da função tireoidiana); consequentemente, o nitroprussiato é útil somente para tratamento a curto prazo (geralmente até um máximo de 72 h). É usado em UTI para emergências hipertensivas, para produzir hipotensão controlada durante cirurgia e para reduzir o trabalho cardíaco durante disfunção cardíaca reversível, que ocorre depois de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Inibição de fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDE; do inglês, *phosphodiesterases*; ver Capítulo 3) compreendem pelo menos 14 isoenzimas distintas. Ao lado de outras ações, as metilxantinas (p. ex., **teofilina**) e a **papaverina** são inibidores não seletivos das PDE. As metilxantinas exercem seus principais efeitos sobre a musculatura lisa brônquica e sobre o SNC e são discutidas nos Capítulos 29 e 49. Além da inibição da PDE, algumas metilxantinas também são antagonistas dos receptores de purinas (ver Capítulo 17). A papaverina, produzida a partir dos frutos imaturos (cápsulas) da papoula (ver Capítulo 43), relaxa a musculatura lisa vascular. Não se conhece inteiramente seu mecanismo de ação, que parece envolver uma combinação de inibição de PDE com bloqueio de canais de cálcio. Os inibidores seletivos da PDE tipo III (p. ex., **milrinona**) aumentam o cAMP no músculo cardíaco. Apresenta efeito inotrópico positivo, mas, apesar da melhora hemodinâmica a curto prazo, aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, possivelmente por causar arritmias. O **dipiridamol**, além de aumentar as ações da adenosina (ver Capítulo 17), causa também vasodilatação por inibição de PDE. Os inibidores seletivos da *PDE tipo V* (p. ex., **sildenafila**) inibem a degradação do GMPc, potencializando, assim, a sinalização NO. O fármaco revolucionou o tratamento da disfunção erétil (ver Capítulo 36) e tem potencial terapêutico em outras situações, incluindo hipertensão pulmonar (ver boxe clínico, p. 308).

Vasodilatadores 

- Atuação dos vasodilatadores:
  - Aumentar o fluxo sanguíneo tecidual local
  - Reduzir a pressão arterial
  - Reduzir a pressão venosa central
- Reduzem o trabalho cardíaco ao diminuir a pre-carga (redução da pressão de enchimento) e pos-carga (redução da resistência vascular) cardíacas
- Principais usos:
  - Terapia anti-hipertensiva (p. ex., antagonistas da angiotensina II do tipo 1 [AT_1], antagonistas do cálcio e antagonistas α_1-adrenérgicos)
  - Tratamento/profilaxia de angina (p. ex., antagonistas do cálcio, nitratos)
  - Tratamento de insuficiência cardíaca (p. ex., inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas AT_1)
  - Tratamento de disfunção erétil.

Vasodilatadores com mecanismos de aзro desconhecidos

■ Hidralazina

A hidralazina atua principalmente relaxando as artérias e arteríolas, causando queda de pressão arterial acompanhada por taquicardia reflexa e aumento do débito cardíaco. Interfere na ação do trifosfato de inositol sobre a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Seu uso clínico original foi na hipertensão e ainda é usada para tratamento a curto prazo de hipertensão grave na gravidez, mas pode causar um distúrbio imunológico que se assemelha ao lúpus eritematoso sistêmico (LES),[7] de modo que, na atualidade, dá-se preferência a outros agentes para o tratamento a longo prazo da hipertensão. Tem lugar no tratamento de insuficiência cardíaca em pacientes de origem africana, em combinação com um nitrato orgânico de ação prolongada (ver boxe clínico, p. 306).

■ Etanol

O etanol (ver Capítulo 50) dilata vasos cutâneos, causando o familiar rubor da pessoa alcoolizada. Alguns anestésicos gerais (p. ex., **propofol**) causam vasodilatação como efeito indesejável (ver Capítulo 42).

Vasodilatadores de a3ro indireta

Os fármacos vasodilatadores de ação indireta atuam inibindo os sistemas vasoconstritores, ou seja, o sistema nervoso simpático (ver Capítulo 15) e os sistemas renina-angiotensina-aldosterona e endotelina ou pela potencialização de vasodilatadores endógenos, como os peptídios natriuréticos (ver Capítulo 22 e mais adiante neste capítulo, p. 305).

Acredita-se que o controle central da vasoconstrição mediada pelo simpático afete os receptores α_2-adrenérgicos e outra classe de receptores, denominados *receptores de imidazolina* I_1, presentes no tronco encefálico, na parte rostral anterolateral do bulbo. A **clonidina** (agonista do receptor α_2-adrenérgico, agora amplamente obsoleto como fármaco anti-hipertensivo) e a **moxonidina**, agonista do receptor I_1, diminuem a pressão sanguínea mediante redução da atividade simpática no SNC. Além disso, muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina, bradicinina, substância P) exercem alguns ou todos os seus efeitos por estimulação da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras ou de NO (ou de ambos) pelo endotélio vascular (ver anteriormente e Capítulo 21), causando, assim, antagonismo funcional do tônus constritor promovido pelos nervos simpáticos e pela angiotensina II.

Muitos fármacos úteis bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA – ver Tabela 23.4 para um resumo de antagonistas seletivos) em um dos vários pontos:

- Liberação de renina: os antagonistas β-adrenérgicos inibem a liberação de renina (ver Capítulo 15)
- Atividade da renina: inibidores da renina inibem a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I
- ECA: IECA (ver adiante) bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II
- Receptores tipo 1 da angiotensina II (AT_1): antagonistas dos receptores AT_1 (ver adiante)
- Receptores da aldosterona: antagonistas dos receptores da aldosterona (ver adiante).

Tabela 23.4 Resumo dos fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Classe	Fármaco[a]	Farmacocinética	Efeitos adversos[b]	Usos	Observações
Inibidores de ECA	Captopril	Ação curta $t_{1/2}$ ~2 h	Tosse Hipotensão	Hipertensão	Os IECA são depurados principalmente

		Doses 2 a 3 vezes/dia	Proteinúria Distúrbios do paladar	Insuficiência cardíaca Após IAM	por eliminação renal
	Enalapril	Profármaco – o metabólito ativo é o enalaprilate $t_{1/2}$ ~11 h Doses 1 a 2 vezes/dia	Tosse Hipotensão Comprometimento renal reversível (em pacientes com estenose da artéria renal)	Como o captopril	Lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril são semelhantes Alguns estão aprovados para outros usos (p. ex., AVE, hipertrofia ventricular esquerda)
BRA	Valsartana	$t_{1/2}$ ~6 h	Hipotensão Dano renal reversível (em pacientes com estenose da artéria renal)	Hipertensão Insuficiência cardíaca	Os BRA são depurados por metabolismo hepático
	Losartana	Metabólito de ação prolongada $t_{1/2}$ ~8 h	Como a valsartana	Como a valsartana Nefropatia diabética	A irbesartana é similar, com $t_{1/2}$ ~10 a 15 h
	Candesartana	$t_{1/2}$ 5 a 10 h Ação prolongada, pois o complexo com o receptor é estável	Como a valsartana	Como a valsartana	Administrado na forma de profármaco éster (candesartana cilexetila)
Inibidor da renina	Alisquireno	Baixa biodisponibilidade oral $t_{1/2}$ 24 h	Como a valsartana, e diarreia	Hipertensão essencial	A FDA alertou contra a combinação com IECA ou BRA em pacientes com comprometimento renal + diabetes melito
Antagonistas	Eplerenona	$t_{1/2}$ 3 a 5 h	Como a	Insuficiência	Precaução na

da aldosterona			valsartana, especialmente hiperpotassemia Náuseas, diarreia	cardíaca após IAM	insuficiência renal; monitorar o potássio plasmático
	Espironolactona	Profármaco convertido em canrenona, que apresenta $t_{1/2}$ ~24 h	Como a eplerenona, e efeitos estrogênicos (ginecomastia, irregularidades menstruais, disfunção erétil)	Hiperaldosteronismo primário Insuficiência cardíaca Edema e ascite (p. ex., na cirrose hepática)	

[a]Todos os fármacos listados são ativos por via oral.

[b]Os efeitos adversos comuns a todos esses fármacos incluem hiperpotassemia (especialmente em pacientes com função renal comprometida) e teratogênese. *BRA*, bloqueador do receptor da angiotensina; *AVE*, acidente vascular encefálico; *ECA*, enzima conversora da angiotensina; *IECA*, inibidor da enzima conversora de angiotensina; *IAM*, infarto agudo do miocárdio.

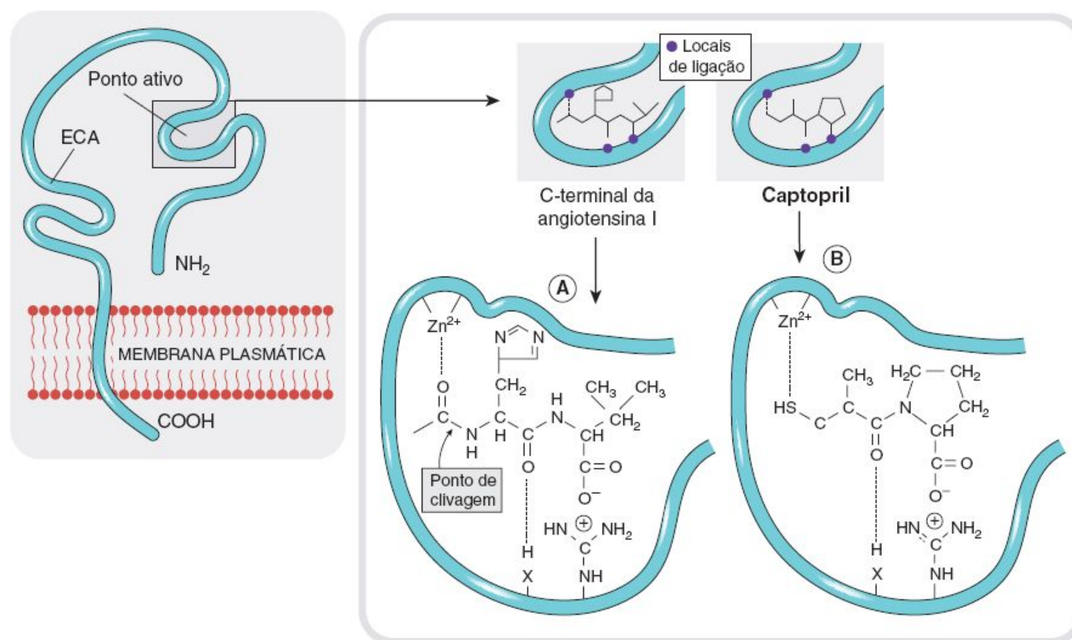


Figura 23.7 **O ponto ativo da enzima conversora de angiotensina. A.** Ligação da angiotensina I. **B.** Ligação do inibidor captopril, que é um análogo do dipeptídio terminal da angiotensina I.

■ Inibidores de renina

O **alisquireno**, um inibidor da renina, não peptídico, ativo por via oral, foi desenvolvido e registrado como fármaco anti-hipertensivo. É um triunfo do desenho de fármacos e diminui a pressão sanguínea, mas apresenta efeitos adversos que incluem diarreia (comum), insuficiência renal aguda, eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito e, raramente, angioedema e reações alérgicas graves.

■ Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O primeiro IECA a ser comercializado foi o **captopril** (Figura 23.7), um dos primeiros exemplos de projeto de fármaco bem-sucedido com base no conhecimento químico da molécula-alvo. Verificou-se também que vários peptídios pequenos eram inibidores fracos da enzima.[8] O captopril foi elaborado para combinar as propriedades estéricas de tais antagonistas peptídicos em uma molécula não peptídica, que era ativa quando administrada por via oral. Apresenta meia-vida plasmática curta (cerca de 2 h) e deve ser administrado 2 a 3 vezes/dia. Muitos dos IECA desenvolvidos subsequentemente (Tabela 23.4), que são amplamente usados na clínica, têm duração de ação mais longa e são administrados 1 vez/dia.

Efeitos farmacológicos

Os IECA causam apenas uma pequena queda da pressão arterial em indivíduos saudáveis que estejam consumindo a quantidade de sal contida em uma dieta ocidental normal, porém uma queda muito maior nos hipertensos, particularmente naqueles em que a secreção de renina esteja aumentada (p. ex., nos pacientes que recebem diuréticos). Os IECA afetam os vasos de capacitância e de resistência e reduzem a carga cardíaca, bem como a pressão arterial. Atuam, preferencialmente, sobre os leitos vasculares sensíveis à angiotensina, que incluem os rins, o coração e o cérebro. Essa seletividade pode ser importante para sustentar a perfusão adequada desses órgãos vitais em face da redução da pressão de perfusão. A estenose crítica da artéria renal[9] é uma exceção, caso em que a inibição da ECA acarreta queda da taxa de filtração glomerular (ver adiante).

Os usos clínicos dos IECA estão resumidos no boxe clínico.

Usos clínicos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina 

- Hipertensão
- Insuficiência cardíaca
- No pos-infarto do miocárdio (especialmente quando houver disfunção ventricular)
- Em indivíduos com alto risco de cardiopatia isquêmica
- Nefropatia diabética
- Insuficiência renal crônica para prevenir a progressão.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos (ver Tabela 23.4) diretamente relacionados com a inibição da ECA são comuns a todos os fármacos dessa classe. Entre eles está a hipotensão, especialmente após a primeira dose e particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca que tenham sido tratados com diuréticos de alça, nos quais o sistema renina-angiotensina está ativado. O efeito adverso persistente mais comum é a tosse seca, possivelmente decorrente de acúmulo de bradicinina (ver Capítulo 19). O acúmulo de cininas pode também explicar, em parte, o aparecimento de *angioedema* (edema doloroso em tecidos que pode ser letal se envolver as vias respiratórias); esse efeito adverso cancelou a introdução de **omapatrilate**, um inibidor combinado de IECA/NEP, e também pode ocorrer, embora com menor frequência, durante o tratamento com **sacubitril**, um inibidor seletivo de NEP usado para insuficiência cardíaca crônica (ver adiante). O tratamento de pacientes com estenose bilateral grave da artéria renal com inibidores da ECA acarreta desenvolvimento de insuficiência renal. Esse efeito é previsível, porque a filtração glomerular é mantida em nível normal, contra a baixa pressão arteriolar aferente ocasionada pela angiotensina II, que causa constrição seletiva das arteríolas *eferentes*; a hiperpotassemia pode ser grave, em razão da redução da secreção da aldosterona. Tal insuficiência renal é reversível, uma vez reconhecida prontamente e suspenso o tratamento com o IECA.

■ Antagonistas do receptor de angiotensina II

Losartana, **candesartana**, **valsartana** e **irbesartana** (as chamadas sartanas) são antagonistas não peptídicos dos receptores AT_1 (BRA), ativos por via oral. Os BRA diferem farmacologicamente dos IECA (Figura 23.8), mas se comportam de maneira semelhante a estes, com a exceção de não causarem tosse – o que é compatível com a explicação da "acumulação de bradicinina" desse efeito colateral, comentada anteriormente. Os IECA, no entanto, têm uma base de evidência mais robusta que os BRA, reduzindo a morbidade e a mortalidade cardiovascular na hipertensão (incluindo o

acidente vascular encefálico [AVE]) em comparação ao placebo. Por questões éticas, não estão disponíveis dados de estudos controlados com placebo para BRA usados como agente único, visto que foram introduzidos depois de estar disponível evidência incontroversa da eficácia de outras classes de fármacos. A situação ficou nublada com a evidência de dados de ensaios clínicos fabricados em vários estudos da valsartana.

A ECA não é a única enzima capaz de formar angiotensina II, pois a *quimase* (que não é inibida pelos IECA) fornece uma via alternativa. Não se sabe se as vias alternativas da formação de angiotensina II são importantes *in vivo*, mas, se assim for, então os BRA poderiam ser mais eficazes que os IECA quando essas vias alternativas estão ativas. Mais uma vez, não se sabe se algum dos efeitos benéficos dos IECA é mediado por bradicinina/NO. Portanto, não é prudente supor que os BRA necessariamente compartilharão todas as propriedades terapêuticas dos IECA, embora haja uma considerável sobreposição nas indicações clínicas desses medicamentos (ver Tabela 23.4).

■ Inibi3ro da endopeptidase neutra (NEP, neprilisina)

▼ A NEP (ver também Capítulo 22) é uma metaloprotease dependente de zinco que inativa vários mediadores peptídicos, incluindo não apenas os peptídios natriuréticos (ANP e BNP), mas também glucagon, encefalinas, substância P, neurotensina, ocitocina e bradicinina. Também degrada o peptídio beta-amiloide (um suspeito na patogênese da doença de Alzheimer, ver Capítulo 41). Em pessoas saudáveis, é expresso em muitos tecidos, incluindo rim e pulmão. Vários inibidores da NEP foram desenvolvidos para possíveis indicações, incluindo analgesia e hipertensão; como já mencionado, um desses medicamentos, o **omapatrilate**, é um inibidor combinado de IECA/NEP que não foi introduzido porque originou angioedema.

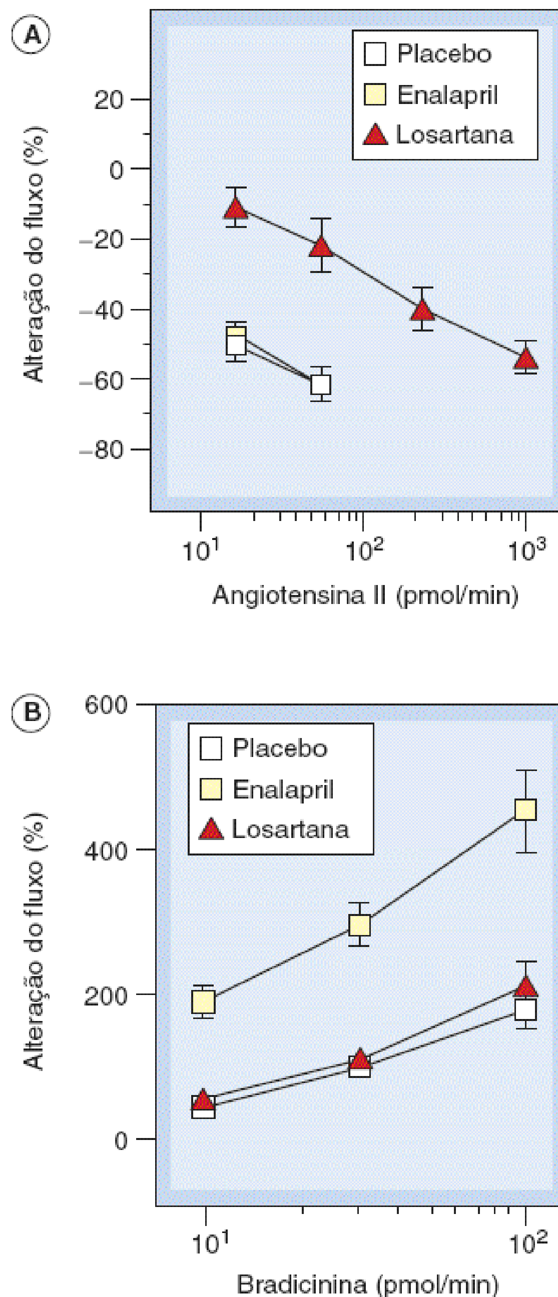


Figura 23.8 **Comparação dos efeitos da inibição da enzima conversora de angiotensina e do bloqueio do receptor da angiotensina na vasculatura do antebraço humano. A.** Efeito da infusão de angiotensina II na artéria braquial sobre o fluxo sanguíneo do antebraço após administração oral de placebo, enalapril (10 mg) ou losartana (100 mg). **B.** Efeito da infusão de bradicinina na artéria braquial, como em **A.** (De Cockcroft, J.R. *et al*., 1993. J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, 579-584.)

USOS CLHNICOS DOS FБRMACOS VASOATIVOS

Está além do âmbito deste livro fornecer um relato detalhado a respeito dos usos clínicos dos fármacos vasoativos, mas é útil considerar brevemente o tratamento de certos distúrbios importantes, notadamente:

- Hipertensão sistêmica
- Insuficiência cardíaca
- Choque vasodilatador
- Doença vascular periférica
- Doença de Raynaud
- Hipertensão pulmonar.

HIPERTENSГO SISTKMICA

A hipertensão sistêmica é um distúrbio comum que, se não for tratado com eficiência, aumenta o risco de trombose coronariana, AVE e insuficiência renal. Até cerca de 1950 não havia tratamento eficaz, e o desenvolvimento de anti-hipertensivo saudável tem sido uma história de grande sucesso. A pressão sanguínea sistêmica é um excelente “marcador substituto” para o aumento do risco cardiovascular, no sentido de que há boas evidências, obtidas em testes aleatórios (randomizados) controlados, de que os fármacos anti-hipertensivos comuns (diuréticos, IECA, antagonistas do cálcio), combinados com o estilo de vida, não somente prolongam a vida e reduzem a pressão sanguínea como também reduzem o risco adicional de eventos cardíacos e, em especial, AVE associados com a pressão sanguínea elevada.

Tipos de vasodilatadores 

Vasodilatadores de ação direta

- Antagonistas do cálcio (p. ex., **nifedipino**, **diltiazem**, **verapamil**): bloqueiam a entrada de Ca^{2+} em resposta à despolarização. Os efeitos adversos comuns incluem edema pré-tibial e (especialmente com o verapamil) constipação intestinal
- Ativadores dos canais K_{ATP} (p. ex., **minoxidil**): abrem os canais de potássio, hiperpolarizam as células musculares lisas vasculares. São comuns o edema pré-tibial e o aumento de pelos corporais
- Fármacos que aumentam as concentrações de nucleotídios cíclicos citoplasmáticos:
  - Aumentam a atividade da adenilil ciclase, por exemplo, a prostaciclina (**epoprostenol**), agonistas β_2-adrenérgicos, adenosina
  - Aumentam a atividade da adenilato ciclase: nitratos (p. ex., **trinitrato de glicerila**, **nitroprussiato**)
  - Inibem a atividade de fosfodiesterases (p. ex., **sildenafila**).

Vasodilatadores de ação indireta

- Fármacos que interferem na divisão simpática do sistema nervoso (p. ex., antagonistas α_1-adrenérgicos). A hipotensão postural é um efeito adverso comum
- Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina:
  - Inibidores da renina (p. ex., **alisquireno**)
  - Inibidores da enzima conversora da angiotensina (p. ex., **ramipril**); tosse seca pode ser problemática
  - Antagonistas dos receptores AT_1 (p. ex., **losartana**)
- Fármacos ou mediadores que estimulam a liberação endotelial de NO (p. ex., acetilcolina, bradicinina)
- Fármacos que bloqueiam o sistema das endotelinas:
  - Síntese de endotelinas (p. ex., **fosforamidona**)
  - Antagonistas do receptor das endotelinas (p. ex., **bosentana**)
- Fármacos que potencializam peptídios vasodilatadores bloqueando a sua degradação (p. ex., **sacubitril**).

Vasodilatadores de mecanismo incerto

- Fármacos variados, incluindo álcool, **propofol** (ver Capítulo 42) e **hidralazina**.

Usos clínicos dos antagonistas dos receptores subtipo 1 da angiotensina II (sartanas)



Os antagonistas de AT_1 são extremamente bem tolerados. Seus usos incluem:

- Hipertensão, especialmente em:
  - Homens jovens (a renina circulante diminui com o aumento da idade e as sartanas são evitadas durante a gravidez)
  - Pacientes diabéticos
  - Hipertensão complicada por hipertrofia ventricular esquerda
  - Como agente adicional em pacientes hipertensos insuficientemente responsivos a um diurético tiazídico
- Insuficiência cardíaca: especialmente a combinação de valsartana com sacubitril (inibidor da NEP)
- Nefropatia diabética.

As causas corrigíveis de hipertensão incluem feocromocitoma,[10] tumores secretores de esteroides do córtex da suprarrenal e estreitamento (coarctação) da aorta, mas a maioria dos casos não envolve causa óbvia e se agrupa como *hipertensão essencial* (assim chamada porque, originalmente, se pensava, embora incorretamente, que a elevação da pressão arterial fosse "essencial" para manter a perfusão adequada dos tecidos). O aumento do débito cardíaco pode ser uma característica precoce, mas quando é estabelecida a hipertensão essencial (comumente na meia-idade), geralmente há aumento da resistência periférica e o débito cardíaco é normal. O controle da pressão arterial está intimamente relacionado com os rins, conforme demonstrado em indivíduos que precisem de transplante renal: a hipertensão "acompanha" o rim de um doador hipertenso, e doar um rim de um normotenso para um hipertenso corrige a hipertensão no receptor (ver também Capítulo 30). Parece provável que a causa da maioria dos casos de hipertensão essencial seja uma combinação de variações hereditárias na absorção tubular do íon sódio e no consumo de sal na dieta (Meneton *et al*., 2005). A pressão arterial persistentemente elevada leva a hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelação das artérias de resistência, com estreitamento da luz, e predispõe à aterosclerose em artérias de condução maiores.

A Figura 23.9 resume os mecanismos fisiológicos que controlam a pressão arterial e mostra pontos de ação dos anti-hipertensivos, notadamente a divisão simpática do sistema nervoso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e mediadores derivados do endotélio. A remodelação das artérias de resistência em resposta à elevação da pressão reduz a proporção entre o diâmetro da luz e a espessura da parede, e aumenta a

resistência vascular periférica. O papel dos fatores de crescimento celulares (inclusive a angiotensina II) e inibidores do crescimento (p. ex., NO) na evolução dessas alterações estruturais é de grande interesse para os biólogos vasculares e tem importância potencial para IECA e BRA.

O prognóstico de pacientes com hipertensão é significativamente melhorado pela redução da pressão arterial. Controlar a hipertensão (que é assintomática) sem produzir efeitos colaterais inaceitáveis, portanto, é uma necessidade clínica importante, que, em geral, é bem atendida pelos fármacos modernos. O tratamento envolve medidas não farmacológicas (p. ex., aumento dos exercícios, redução do sal da dieta e das gorduras saturadas com aumento de frutas e fibras, redução do peso e do consumo de álcool), seguidas pela introdução gradual de fármacos, iniciando com aqueles que tenham benefício comprovado e menor probabilidade de produzir efeitos colaterais. Alguns dos fármacos usados para reduzir a pressão arterial nos primeiros tempos da terapia anti-hipertensiva, incluindo *bloqueadores ganglionares*, *bloqueadores de neurônios adrenérgicos* e **reserpina** (ver Capítulo 15), produziam um conjunto temível de efeitos adversos e agora estão obsoletos. Os esquemas preferidos mudaram progressivamente à medida que fármacos mais bem tolerados se tornaram disponíveis. Uma estratégia racional é iniciar o tratamento com um IECA ou um BRA em pacientes que provavelmente tenham a renina plasmática normal ou aumentada (p. ex., pessoas mais jovens e brancas) e com um diurético tiazídico ou um antagonista do cálcio nos mais idosos e em pessoas de origem africana (que têm mais probabilidade de apresentar renina plasmática baixa). Se o alvo de pressão arterial não for atingido, mas o fármaco for bem tolerado, então poderá ser acrescentado um fármaco de outro grupo. A boa prática determina não aumentar a dose de qualquer fármaco excessivamente, pois isso costuma causar efeitos adversos e ativar mecanismos de controle homeostático (p. ex., liberação de renina por um diurético) que limitam a eficácia.

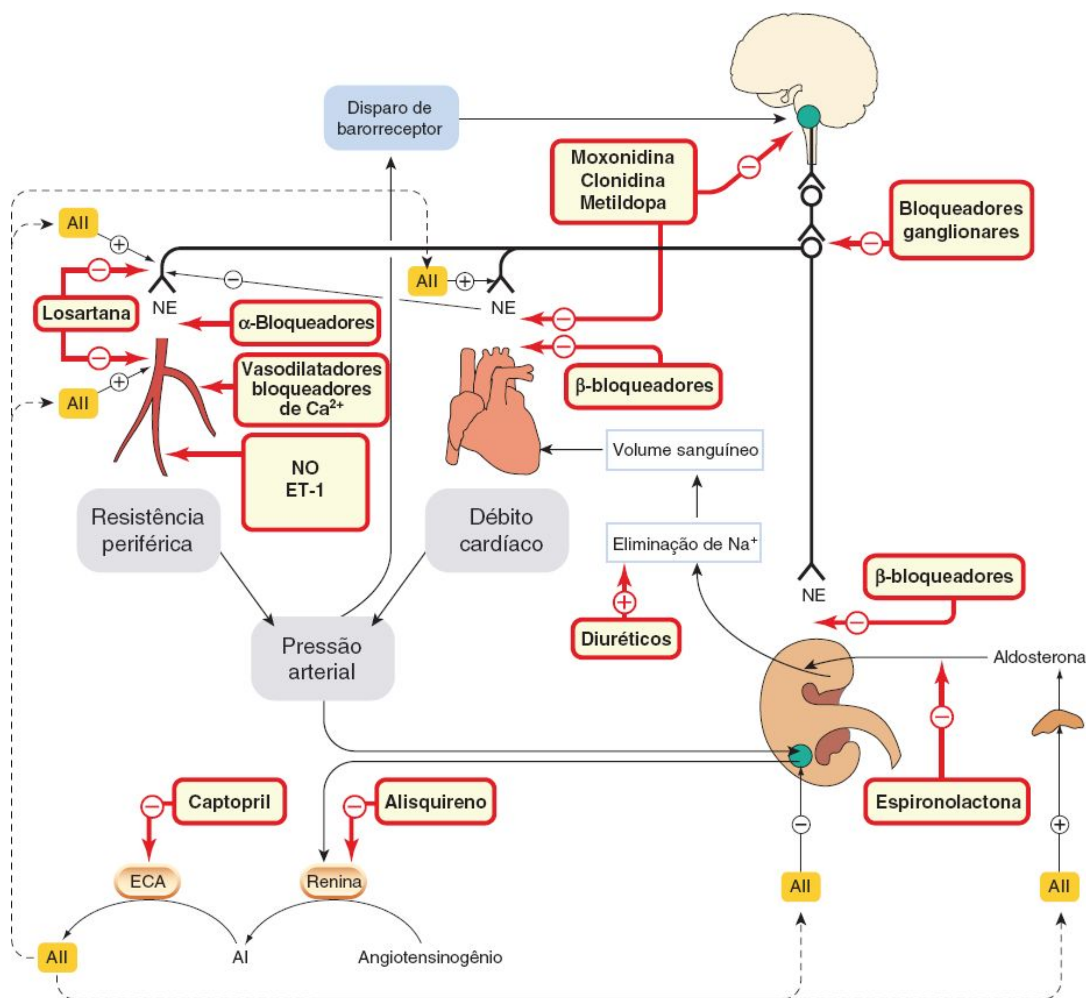


Figura 23.9 **Principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial** (*linhas pretas*) **e os locais de ação dos anti-hipertensivos** (*boxes sombreados* + *linhas em vermelho*). *ECA*, enzima conversora de angiotensina; *AI*, angiotensina I; *AII*, angiotensina II; *ET-1*, endotelina-1; *NE*, norepinefrina; *NO*, óxido nítrico.

Os antagonistas β-adrenérgicos são menos bem tolerados que os IECA ou BRA, e as evidências que sustentam seu uso de rotina são menos fortes do que para outras classes de anti-hipertensivos. São úteis para hipertensos com alguma indicação adicional para um bloqueio beta, como angina ou insuficiência cardíaca.

Muitas vezes, é necessário o acréscimo de um terceiro ou quarto fármaco (p. ex., combinação BRA/diurético ou BRA/antagonista do cálcio). Nessa situação, um antagonista α1-adrenérgico de ação prolongada (ver Capítulo 15) como a **doxazosina,** 1 vez/dia, é uma opção. Adicionalmente, os agonistas α_1 melhoram os sintomas da hiperplasia prostática (também conhecida como hipertrofia benigna da próstata) (ver Capítulos 15, 30 e 36), que é comum em homens mais velhos, embora com risco de hipotensão postural, que é o principal efeito indesejado desses agentes. A **espironolactona**, cujo metabólito ativo canrenona é um antagonista competitivo da

aldosterona (ver Capítulo 30), apresentou uma espécie de regresso como agente adicional no tratamento da hipertensão grave. É preciso monitorar cuidadosamente a concentração plasmática de K^+, porque a espironolactona inibe a eliminação urinária de K^+ e causa efeitos adversos relacionados aos estrógenos, mas geralmente é bem tolerada em doses baixas. Atualmente, a **metildopa** é usada principalmente para hipertensão durante a gravidez, em razão da falta de efeitos adversos documentados sobre o bebê (ao contrário dos IECA, os BRA e os β-bloqueadores-padrão, que estão contraindicados durante a gravidez e, portanto, muitas vezes são evitados em mulheres com potencial para engravidar). Na atualidade, a **clonidina** (agonista α_2 de ação central) raramente é usada. A **moxonidina** (agonista de receptores I_1 de imidazolinas de ação central, que causa menos sonolência que os agonistas α_2) está aprovada para emprego na hipertensão leve ou moderada, mas há poucas evidências de ensaios clínicos para respaldar seu uso. O **minoxidil**, combinado com um diurético e um β-bloqueador, algumas vezes tem efeito nos casos em que outros fármacos falharam na hipertensão grave resistente a outros agentes. O **fenoldopam**, um agonista seletivo do receptor D_1 da dopamina, está aprovado nos EUA para o tratamento hospitalar de hipertensão grave por tempo limitado. Seu efeito tem magnitude semelhante à do nitroprussiato intravenoso, mas não apresenta a toxicidade associada ao tiocianato e tem início e término de ação mais lentos.

Tabela 23.5 **Anti-hipertensivos usuais e seus efeitos adversos.**

	Efeitos adversos[a]		
Fármaco	**Hipotensão postural**	**Impotência**	**Outros**
Tiazida (p. ex., bendroflumetiazida) e diuréticos relacionados (p. ex., clortalidona)	±	++	Frequência urinária, gota, intolerância à glicose, hipopotassemia, hiponatremia
Inibidores da ECA (p. ex., enalapril)	±	–	Tosse, hipotensão na primeira dose, teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas AT_1 (p. ex., losartana)	–	–	Teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas do Ca^{2+} (p. ex., nifedipino)	–	±	Edema de tornozelo

Antagonistas β-adrenérgicos (p. ex., metoprolol)	–	+	Broncospasmo, cansaço, mãos/pés frios, bradicardia
Antagonistas α_1-adrenérgicos (p. ex., doxazosina)	++	–	Hipotensão na primeira dose

[a]± indica que o efeito adverso ocorre apenas em circunstâncias especiais (p. ex., a hipotensão postural ocorre com um diurético tiazídico somente se o paciente estiver desidratado por alguma outra razão, se estiver usando algum fármaco adicional ou se sofrer de algum distúrbio adicional).

ECA, enzima conversora da angiotensina; AT_1, receptor da angiotensina II tipo 1.

Os anti-hipertensivos de uso comum e seus principais efeitos adversos estão resumidos na Tabela 23.5.

INSUFICIKNCIA CARDHACA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas de falta de ar e/ou fadiga, em geral com sinais de sobrecarga de líquido (edema, pressão venosa elevada, estertores durante ausculta do tórax). A anormalidade subjacente fisiológica (ver também Capítulo 22) é um débito cardíaco inadequado para satisfazer as demandas metabólicas do organismo, de início durante o exercício, mas, com o progresso da síndrome, também em repouso. Pode ser causada por doença do próprio miocárdio (mais comumente em consequência de doença da artéria coronária mas também de outras patologias, incluindo fármacos cardiotóxicos como a **doxorrubicina** e o **trastuzumabe** – ver Capítulo 57) ou por fatores circulatórios, como sobrecarga de volume (p. ex., regurgitação valvar ou *shunts* arteriovenosos causados por defeitos congênitos) ou sobrecarga de pressão (p. ex., valvas estenosadas – ou seja, estreitadas –, hipertensão sistêmica ou pulmonar). Algumas dessas causas subjacentes podem ser corrigidas cirurgicamente e, em outras, a doença subjacente (p. ex., hipertireoidismo; ver Capítulo 35) ou um fator agravante como anemia (ver Capítulo 26) ou fibrilação atrial (ver Capítulo 22) podem ser tratados com medicamentos. Nosso foco aqui são os fármacos usados para tratar insuficiência cardíaca, por si só, independentemente da causa subjacente.

Quando o débito cardíaco é insuficiente para satisfazer a demanda metabólica, ocorre aumento do volume de líquido, em parte porque o aumento da pressão venosa incrementa a pressão capilar e, portanto, a formação de líquido tecidual, e em parte porque a redução do fluxo sanguíneo renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando retenção de Na^+ e água. Independentemente da causa, o panorama para adultos com insuficiência cardíaca não é bom: 50% daqueles com o grau mais intenso morrem em 6 meses, e daqueles com doença "leve/moderada", 50% morrem em 5 anos. As medidas não medicamentosas, incluindo restrição de sal na dieta e prática de exercício em pacientes moderadamente afetados,[11] são importantes, mas os

medicamentos são necessários para melhorar os sintomas de edema, cansaço e falta de ar, e para melhorar o prognóstico.

A Figura 23.10 mostra um diagrama simplificado da sequência de eventos. Um tema comum é que vários dos *feedbacks* ativados são "contrarregulatórios", ou seja, tornam a situação pior, não melhor. Isso ocorre porque o organismo deixa de distinguir entre o estado hemodinâmico da insuficiência cardíaca e o da hemorragia, em que seria apropriada a liberação de vasoconstritores, como a angiotensina II e o ADH.[12] Os IECA e BRA, os β-bloqueadores e os inibidores de receptores da aldosterona interrompem esses mecanismos neuro-hormonais contrarregulatórios e demonstraram prolongar a vida na insuficiência cardíaca, embora o prognóstico continue ruim, mesmo com uma conduta ótima.

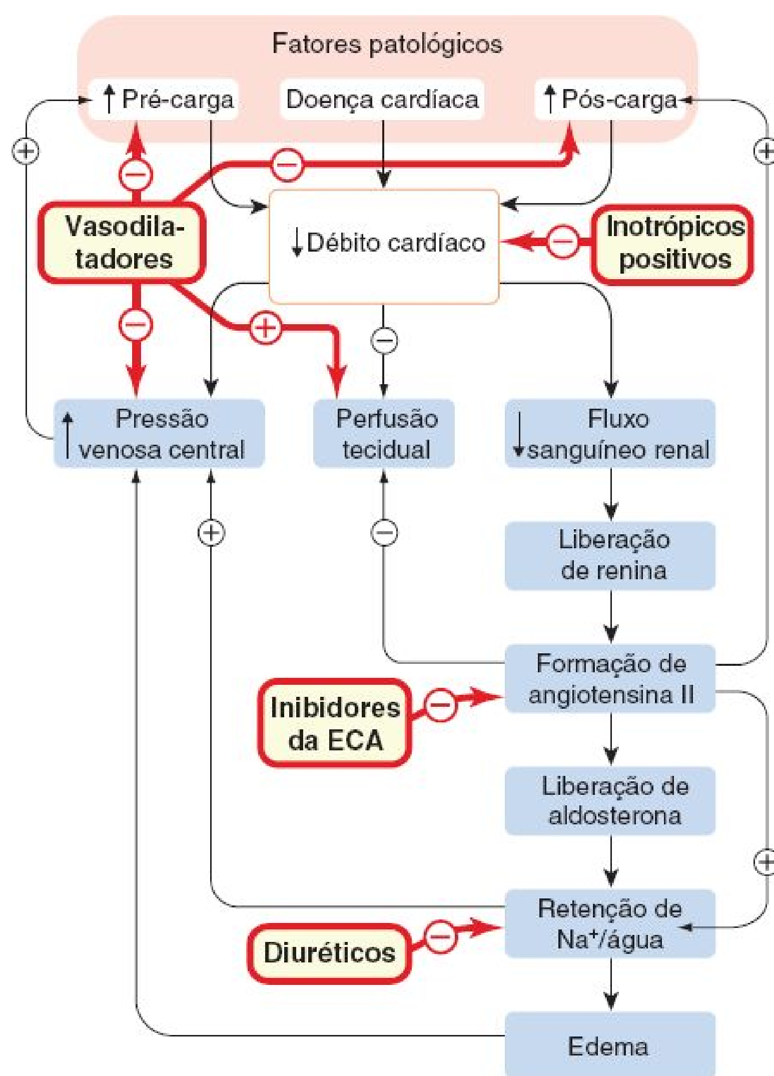


Figura 23.10 Esquema simplificado mostrando a patogênese da insuficiência cardíaca e os pontos de ação de alguns dos fármacos usados em seu tratamento. Os

sintomas de insuficiência cardíaca são produzidos por redução da perfusão tecidual, edema e aumento da pressão venosa central. *ECA*, enzima conversora de angiotensina.

Os fármacos usados na insuficiência cardíaca atuam de vários modos complementares, com os efeitos descritos a seguir.

Aumento da natriurese. Os diuréticos, especialmente os de alça (ver Capítulo 30), são importantes para aumentar a eliminação de sal e água, em particular se houver edema pulmonar. Na insuficiência cardíaca crônica, os fármacos que demonstram melhorar a sobrevivência foram estudados principalmente em pacientes tratados com diuréticos.

Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona/potencialização da NEP. Este sistema permanece inadequadamente ativado em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente quando tratados com diuréticos. Os β-bloqueadores inibem a secreção de renina e são usados em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica (ver boxe clínico, p. 306). Os IECA bloqueiam a formação de angiotensina II e os BRA inibem sua ação, reduzindo, assim, a resistência vascular, melhorando a perfusão tecidual e reduzindo a pós-carga cardíaca. Causam também natriurese por inibição da secreção de aldosterona e redução do efeito estimulante direto da angiotensina II sobre a reabsorção de Na^+ e HCO_3^- na porção inicial do túbulo contorcido proximal. O mais importante é o fato de que prolongam a vida.

▼ As diferenças na farmacologia dos IECA e dos BRA levaram à hipótese de que a coadministração desses fármacos (“duplo bloqueio”) poderia conferir mais benefícios do que o aumento da dose de qualquer um deles administrados como agente único. No entanto, dois grandes estudos controlados e randomizados, comparando a monoterapia com IECA ou BRA com a terapia combinada, mostraram que o tratamento combinado produz mais sintomas atribuídos à hipotensão, e nenhum benefício na sobrevivência de pacientes com IAM, comparado com a monoterapia (Pfeffer *et al*., 2003).

Em contraste com a experiência decepcionante de combinar BRA com IECA, uma combinação fixa de sacubitril com valsartana é usada em pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca crônica e redução da ejeção cardíaca. Em comparação com um IECA (enalapril), sacubitril/valsartana reduziu de forma útil a mortalidade cardíaca e por todas as causas nesses pacientes, e Jhund e McMurray (2016) argumentam que essa combinação deve substituir um IECA como a base do tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

▼ A escolha de valsartana como BRA nesta associação é apoiada pela sua semelhança farmacocinética com o sacubritil. Sacubitril, sacubitrilato e valsartana estão altamente ligados às proteínas plasmáticas (94 a 97%),

mas o sacubitril atravessa a barreira hematencefálica de forma limitada (0,28%). A depuração de Aβ no líquido cefalorraquidiano (LCR) em macacos *cynomolgus* jovens é reduzida por sacubitril/valsartana. A administração da combinação durante 2 semanas a indivíduos saudáveis aumentou a Aβ1-38 no LCR sem alteração na Aβ1-40 e 1-42. A relevância clínica disso não é conhecida, e o produto está sujeito o monitoramento de segurança contínua.

Os efeitos adversos e as interações medicamentosas observados durante o tratamento com valsartana/sacubitril estão alinhados com aqueles dos seus dois componentes. Hipotensão, hiperpotassemia e insuficiência renal são os efeitos adversos mais comumente observados. O angioedema ocorreu durante o ensaio clínico principal em 0,5% dos pacientes tratados com a associação, em comparação com 0,2% dos pacientes tratados com enalapril. O uso concomitante de sacubitril com IECA é contraindicado, uma vez que, de acordo com a experiência com o omapatrilate mencionado, a inibição concomitante da NEP e da ECA aumenta o risco de angioedema. Os inibidores da PDE5 (ver Capítulo 22), incluindo o sildenafila, que funcionam por meio da sinalização do GMPc, são potencializados pelo sacubitril.

A angiotensina II não é o único estímulo para secreção de aldosterona e, durante o tratamento crônico com IECA, as concentrações de aldosterona circulante retornam aos valores anteriores ao tratamento (um fenômeno conhecido como "escape da aldosterona"). Isso forneceu embasamento para a combinação de **espironolactona** (um antagonista da aldosterona; ver Capítulo 34) com o tratamento empregando IECA, para reduzir ainda mais a mortalidade. A **eplerenona** é um antagonista da aldosterona com menos efeitos estrógeno-símiles adversos que a espironolactona; mostrou também melhorar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca quando acrescentada à terapia convencional. Os pacientes com função renal comprometida foram excluídos desses ensaios, sendo importante o cuidadoso monitoramento da concentração plasmática de K^+ quando são tratados com um IECA ou BRA em combinação com um antagonista da aldosterona.

Bloqueio de receptores* β*-adrenérgicos. A insuficiência cardíaca é acompanhada por ativação potencialmente perigosa do sistema nervoso simpático, bem como do sistema renina-angiotensina, fornecendo um embasamento para o uso de β-bloqueadores. A maioria dos médicos mostrou-se muito preocupada com essa estratégia pela ação inotrópica negativa desses fármacos, porém, quando iniciados em doses baixas e aumentados lentamente, o **metoprolol**, o **carvedilol** e o **bisoprolol** melhoram a sobrevida quando acrescentados a tratamento ideal em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica.

O trinitrato de glicerila (ver Capítulo 22) é infundido por via intravenosa para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Seu efeito venodilatador reduz a pressão venosa, e seus efeitos sobre a complacência arterial e reflexão de onda reduzem ainda

mais o trabalho cardíaco. A combinação de **hidralazina** (para reduzir a pós-carga) com um nitrato orgânico de ação prolongada (para reduzir a pré-carga) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica melhorou a sobrevida em um ensaio controlado aleatório (randomizado) na América do Norte, mas os resultados sugeriram que o benefício se restringia a pacientes de origem africana. Este grupo étnico é geneticamente muito heterogêneo e não se sabe quais outros grupos se beneficiariam de tal tratamento, que é subutilizado em pacientes de origem africana (Taylor *et al*., 2004; Cole *et al*., 2014).

Aumento da força de contração cardíaca. Os glicosídios car-díacos (ver Capítulo 22) são usados em pacientes com insuficiência cardíaca que também apresentem fibrilação atrial rápida crônica (nos quais melhora a função cardíaca por meio da diminuição da frequência ventricular e, consequentemente, do enchimento ventricular, além do benefício da sua ação inotrópica positiva), ou em pacientes que continuem sintomáticos apesar de tratamento com um diurético e um IECA. A **digoxina** não reduz a mortalidade em pacientes insuficientes com ritmo sinusal que estejam de maneira geral sendo tratados de forma ideal, mas realmente melhora os sintomas e reduz a necessidade de internações. Diferentemente, os inibidores de fosfodiesterase (ver Capítulo 22) elevam o débito cardíaco, mas aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, provavelmente por conta de arritmias cardíacas. A **dobutamina** (um agonista β_1-adrenérgico seletivo; ver Capítulo 22) é usada IV quando se necessita de uma resposta rápida a curto prazo – por exemplo, após cirurgia cardíaca.

Usos clínicos dos fármacos na insuficiência cardíaca crônica 

- Diuréticos de alça, por exemplo, **furosemida** (ver Capítulo 30)
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (p. ex., **ramipril**)
- Antagonistas dos receptores de subtipo 1 da angiotensina II (p. ex., **valsartana**, **candesartana**) isoladamente ou, cada vez mais, em combinação com um inibidor da NEP (**valsartana/sacubitril**)
- Antagonistas β-adrenérgicos (p. ex., **metoprolol**, **bisoprolol**, **carvedilol**), introduzidos em dose baixa em pacientes estáveis
- Antagonistas dos receptores de aldosterona (p. ex., **espironolactona**, ver Capítulo 30; e **eplerenona**)
- **Digoxina** (ver Capítulo 22), especialmente em insuficiên cia cardía ca associada à fibrilação atrial rápida estabelecida. Também indicada a pacientes que con ti nuam sintomáticos apesar de tratamento ideal
- Nitratos orgânicos (p. ex., **mononitrato de isossorbida**) reduzem a pré-carga, e a **hidralazina** reduz a pós-carga. Usados em combinação, prolongam a vida em afro-americanos com insuficiên cia cardía ca.

CHOQUE POR VASODILATA3ГO E ESTADOS HIPOTENSIVOS

O choque é uma emergência médica que se caracteriza por perfusão inadequada de órgãos vitais, geralmente em razão de uma pressão arterial muito baixa. Isso leva ao metabolismo anaeróbico, com consequente aumento da produção de lactato. A mortalidade, é muito alta, mesmo com tratamento ideal em UTI. O choque pode ser causado por várias agressões, incluindo hemorragia, queimaduras, infecções bacterianas, anafilaxia (ver Capítulo 18) e IAM (Figura 23.11). O fator comum é a redução do volume sanguíneo circulante efetivo (hipovolemia) causada ou diretamente por sangramento, ou por saída de líquido do plasma para a luz intestinal ou para o líquido extracelular. A resposta fisiológica (homeostática) a esse evento é complexa: vasodilatação em um órgão vital (p. ex., cérebro, coração ou rins) favorece a perfusão daquele órgão, mas à custa de uma redução maior da pressão arterial, que leva à redução da perfusão de outros órgãos. A sobrevida depende do equilíbrio entre vasoconstrição em leitos vasculares não essenciais e vasodilatação nos vitais. A linha divisória entre a resposta fisiológica normal à perda de sangue e o choque clínico é que, no choque, a hipoxia tecidual produz efeitos secundários que mais ampliam do que corrigem o desequilíbrio primário. Portanto, os pacientes com choque estabelecido sofrem vasodilatação profunda e imprópria em órgãos não essenciais, e isso é difícil de corrigir

com vasoconstritores. Em oposição ao que se necessita para melhorar a função nesta situação, ocorre liberação de mediadores (p. ex., histamina, 5-hidroxitriptamina, bradicinina, prostaglandinas, citocinas, incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral, NO e, indubitavelmente, muitas outras substâncias ainda não identificadas) que causam dilatação capilar e perda líquida. Os mediadores que promovem vasodilatação no choque convergem em dois mecanismos principais:

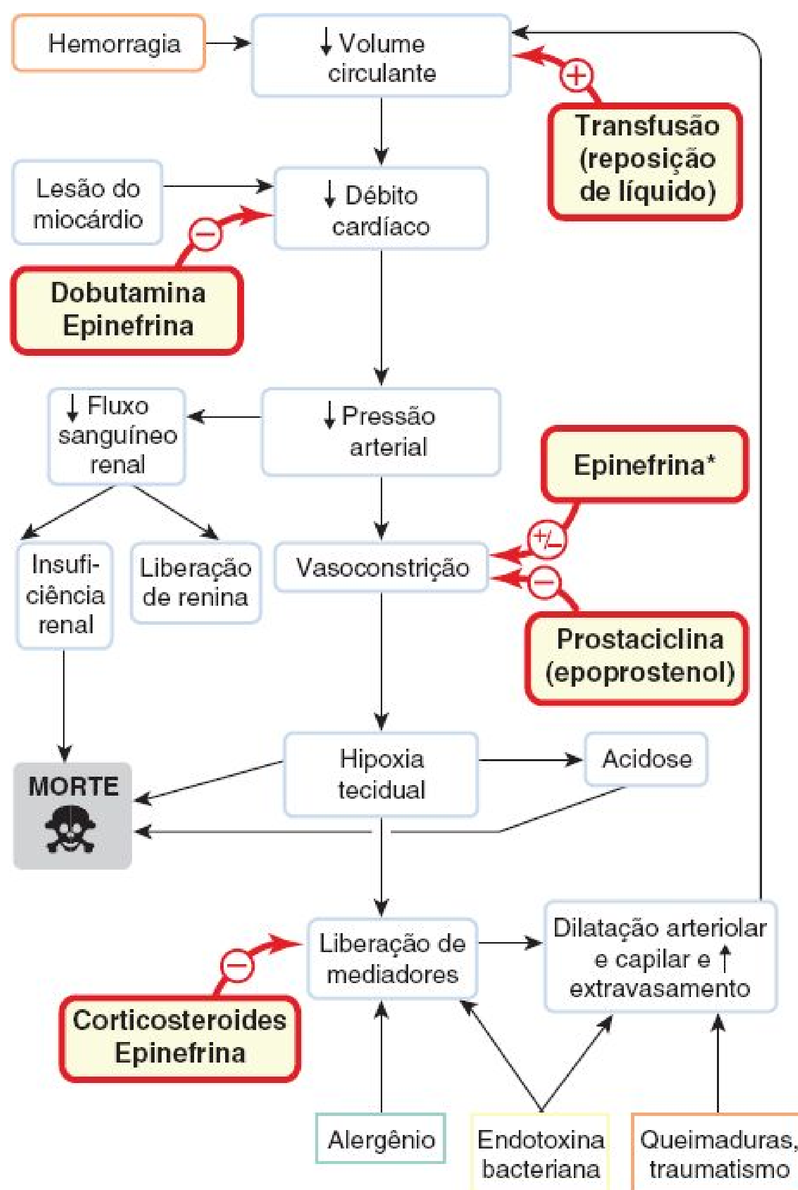


Figura 23.11 **Esquema simplificado mostrando a patogênese do choque hipovolêmico.** *A epinefrina causa vasodilatação em alguns leitos vasculares, e vasoconstrição em outros.

1. Ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP na musculatura lisa vascular por redução do ATP citoplasmático e aumento de lactato e prótons.
2. Aumento da síntese de NO, que ativa a fosfatase da cadeia leve da miosina e ativa os canais K_{Ca}.

Um terceiro mecanismo-chave parece ser uma *deficiência* relativa de ADH, que é secretado agudamente em resposta à hemorragia, mas que subsequentemente declina, provavelmente em razão de depleção na neuro-hipófise (ver Capítulo 34).

Os pacientes em choque não são uma população homogênea, tornando difícil realizar ensaios clínicos válidos e, ao contrário da hipertensão e da insuficiência cardíaca, há poucas evidências sustentando as estratégias de tratamento baseadas em desfechos clínicos sólidos (como a melhora da sobrevida). A *reposição de volume* traz benefício se houver hipovolemia; *antibióticos* são essenciais se houver infecção bacteriana persistente; a **epinefrina** pode salvar a vida no choque anafilático e também é usada pelos intensivistas no controle do choque circulatório de outras etiologias. A hipoperfusão leva à falência múltipla de órgãos (incluindo insuficiência renal), e os intensivistas despendem muitos esforços sustentando as circulações de tais pacientes com coquetéis de fármacos vasoativos, na tentativa de otimizar o fluxo para órgãos vitais. Os ensaios usando antagonistas destinados a bloquear ou neutralizar a endotoxina, interleucinas, o fator de necrose tumoral e a forma induzível da NO sintase, e usando a proteína C recombinante humana mostraram-se ineficazes ou até mesmo perigosos. A **vasopressina** ou a angiontensina II podem aumentar a pressão arterial, mesmo quando houver resistência à epinefrina; os *corticosteroides* suprimem a formação de NO e de prostaglandinas, mas não têm efeito comprovado uma vez estabelecido o choque; o **epoprostenol** (PGI_2) pode ser útil em pacientes com inadequada ativação de plaquetas (p. ex., *sepse meningocócica*); em determinados pacientes podem ser úteis os agentes inotrópicos positivos, inclusive a epinefrina e a **dobutamina**.

DOEN3A VASCULAR PERIFЙRICA

Quando o ateroma envolve artérias periféricas, o primeiro sintoma costuma ser dor na panturilha ao caminhar (claudicação), seguida por dor em repouso e, em casos graves, gangrena de pés ou pernas. Em pacientes com doença vascular periférica, outros leitos vasculares (p. ex., coronário, cerebral e renal) são também frequentemente afetados por doença ateromatosa. O tratamento é principalmente mecânico (cirurgia aberta ou procedimentos endovasculares para abrir a artéria estenosada), combinado com fármacos que reduzem o risco de doença isquêmica cardíaca e AVE. O tratamento medicamentoso inclui antiplaquetários (p. ex., **ácido acetilsalicílico**, **clopidogrel**; ver

Capítulo 25), uma estatina (p. ex., **sinvastatina**, ver Capítulo 24) e um IECA (p. ex., **ramipril**; ver p. 300).

DOEN3A DE RAYNAUD

A vasoconstrição inadequada de pequenas artérias e arteríolas dá origem ao fenômeno de Raynaud (palidez dos dedos durante vasoconstrição, seguida por cianose pela desoxigenação do sangue em estase e vermelhidão por hiperemia reativa após o retorno do fluxo sanguíneo). Ele pode ser leve, mas, se intenso, causa ulceração e gangrena dos dedos. Pode ocorrer isoladamente (doença de Raynaud) ou associado a uma série de outras doenças, incluindo várias das assim chamadas doenças do tecido conjuntivo (p. ex., esclerose sistêmica, LES). O tratamento do fenômeno de Raynaud depende do abandono do tabagismo (crucialmente) e de evitar o frio; os antagonistas β-adrenérgicos estão contraindicados. Nos casos graves, os vasodilatadores (p. ex., **nifedipino**; ver Capítulo 22) trazem certo benefício, e evidências de vários pequenos estudos sugerem que a sildenafila seja útil, assim como outros vasodilatadores (p. ex., PGI_2, peptídio relacionado ao gene da calcitonina [CGRP]), que podem ter efeitos surpreendentemente prolongados, superando a sua presença na circulação, mas os quais são difíceis de administrar.

HIPERTENSГO PULMONAR

Após o nascimento, a resistência vascular pulmonar se torna muito mais baixa do que a resistência vascular sistêmica, e a pressão sistólica na artéria pulmonar em adultos normais é de aproximadamente 20 mmHg.[13]

A pressão na artéria pulmonar é muito menos fácil de medir do que a pressão sistêmica, em geral exigindo cateterização cardíaca; desse modo, normalmente apenas quadros graves de hipertensão pulmonar sintomática tendem a ser diagnosticados. A hipertensão pulmonar geralmente causa certa regurgitação de sangue do ventrículo direito para o átrio direito. Essa regurgitação da tricúspide pode ser usada para a estimativa indireta da pressão da artéria pulmonar por ultrassonografia. A hipertensão pulmonar raramente pode ser *idiopática* (*i. e.*, de causa desconhecida, uma forma grave e progressiva), porém é mais regularmente associada a alguma outra doença. Pode ser resultado de um aumento do débito cardíaco (como ocorre, p. ex., em pacientes com cirrose hepática – em cuja condição a vasodilatação pode acompanhar exposição subclínica intermitente a endotoxinas bacterianas – ou em pacientes com conexões congênitas entre as circulações sistêmica e pulmonar). A vasoconstrição e/ou o estreitamento estrutural das artérias de resistência pulmonares aumentam a pressão na artéria pulmonar, mesmo que o débito cardíaco seja normal. Em algumas situações, há aumento tanto do débito cardíaco como da resistência vascular pulmonar.

Na etiologia da hipertensão pulmonar está implicada uma disfunção endotelial (ver pp. 291-295 e também Capítulos 24 e 25). Fármacos (p. ex., anorexígenos incluindo a

dexfenfluramina, agora retirados do mercado) e toxinas (p. ex., *monocrotalina*) podem causar hipertensão pulmonar. Uma causa principal adicional ou um fator agravante é a oclusão das artérias pulmonares com, por exemplo, *êmbolos pulmonares recorrentes* (ver Capítulo 25); nesta eventualidade, a *anticoagulação* (ver Capítulo 25) compõe parte importante do tratamento. Em pacientes com *anemia falciforme* (ver Capítulo 26), os agregados de hemácias deformadas podem ocluir artérias pulmonares pequenas.

O aumento da resistência vascular pulmonar pode, alternativamente, decorrer de vasoconstrição e/ou de alterações estruturais nas paredes das artérias de resistência pulmonares. Muitas das doenças (p. ex., esclerose sistêmica) associadas ao fenômeno de Raynaud mencionado no tópico anterior também se associam com hipertensão pulmonar. A vasoconstrição pode preceder a proliferação celular e a hipertrofia medial que causa o espessamento das paredes na vasculatura pulmonar. Os antagonistas de cálcio (p. ex., nifedipino) são usados, mas com benefício limitado. Os vasodilatadores com ação antiproliferativa (p. ex., epoprostenol, Figura 23.12), fármacos que potencializam o NO, como o **riociguate**, um ativador alostérico da guanilato ciclase solúvel (ver Capítulo 21) aprovado para esta indicação na Europa e nos EUA, ou antagonistas da endotelina – por exemplo, bosentana e **ambrisentana** – são considerados para produzir maior benefício.

Os boxes clínicos adiante mostram fármacos usados no tratamento de casos de hipertensão pulmonar e os distúrbios clínicos nos quais a medicação vasoativa é relevante.

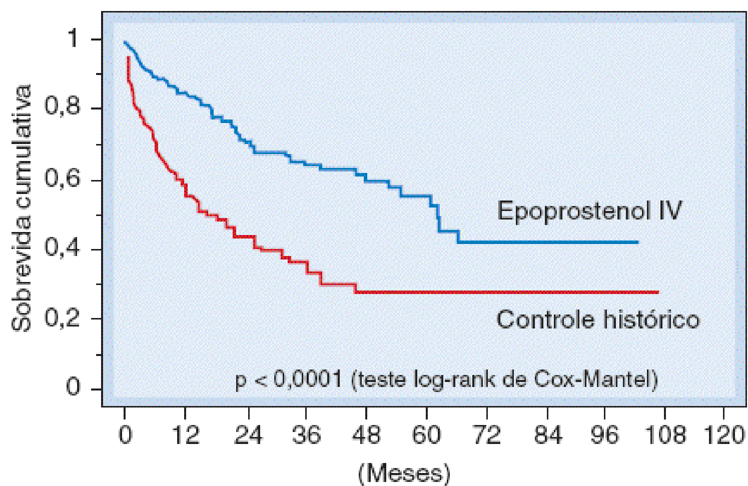


Figura 23.12 **Sobrevida na hipertensão pulmonar primária.** Sobrevida em 178 pacientes tratados com epoprostenol intravenoso em comparação com um grupo-controle histórico de 135 pacientes ajustado quanto à gravidade da doença. (Adaptada de Sitbon, O. *et al.*, 2002 Prog. Cardiovasc. Dis. 45, 115.)

Usos clínicos dos fármacos na hipertensão arterial pulmonar



Empregam-se fármacos com as indicações próprias para o tratamento das causas subjacentes. Além deles, considerar os seguintes:

- Anticoagulantes orais (ver Capítulo 25)
- Diuréticos (ver Capítulo 30)
- **Oxigênio**
- **Digoxina** (ver Capítulo 22)
- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Antagonistas de receptores de endotelina (p. ex., **bosentana**, **ambrisentana**, **sitaxentana**) VO, para estágios menos graves de doença
- Análogos de prostanoides (**iloprosta**, **treprostinila**, **beraprosta**), subcutâneos ou inalados, são usados em estágios mais graves da doença
- **Epoprostenol** (ver Capítulo 18) é administrado por infusão intravenosa a longo prazo, e melhora a sobrevida (ver Figura 23.12)
- Em UTI, administra-se **NO** por inalação, por exemplo, em crises hipertensivas pulmonares de recém-nascidos
- Inibidor da fosfodiesterase V: **sildenafila** e **tadalafila** VO são autorizados para hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- Riociguate (ativador da guanilato ciclase).

Usos clínicos nos distúrbios para os quais os fármacos vasoativos são importantes



Hipertensão sistêmica:

- Secundária à doença subjacente (p. ex., renal ou endócrina)
- Hipertensão "essencial" primária, um fator de risco importante para doença ateromatosa (ver Capítulo 24). O tratamento reduz o risco elevado de AVE ou de IAM; as principais classes de fármacos são (a) IECA ou antagonistas dos receptores AT_1; (b) antagonistas β-adrenérgicos; (c) antagonistas do cálcio; e (d) diuréticos

- Insuficiência cardíaca. Várias doenças (mais comumente, cardiopatia isquêmica) comprometem a capacidade do coração de oferecer um débito adequado às necessidades metabólicas. O edema pode ser melhorado com diuréticos. A expectativa de vida fica reduzida, mas pode ser melhorada pelo tratamento de pacientes hemodinamicamente estáveis com:
  - IECA e/ou antagonistas dos receptores AT_1
  - β-bloqueadores (p. ex., **carvedilol**, **bisoprolol**)
  - Antagonistas da aldosterona (p. ex., **espironolactona**)
- Choque. Várias doenças (p. ex., infecções bacterianas de controle difícil, ver Capítulo 52; reações anafiláticas, ver Capítulo 28) causam vasodilatação imprópria, hipotensão e redução da perfusão tecidual com elevação das concentrações circulantes de ácido láctico. Usam-se vasopressores (p. ex., **epinefrina**)
- Doença vascular periférica. Placas ateromatosas nas artérias dos membros inferiores costumam associar-se a ateromas em outros territórios vasculares. As estatinas (ver Capítulo 23) e os antiplaquetários (ver Capítulo 24) são importantes
- Doença de Raynaud. A inadequada vasoconstrição em pequenas artérias nas mãos causa palidez dos dedos, seguida por cianose e dor. Usa-se **nifedipino** ou outros vasodilatadores
- Hipertensão pulmonar, que pode ser:
  - Idiopática (distúrbio raro): **epoprostenol**, **iloprosta**, **bosentana** e **sildenafila** são benéficos em pacientes selecionados
  - Associada à doença pulmonar hipóxica.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Endotélio vascular (ver Capítulo 21 para leitura complementar sobre óxido nítrico)

Prostaciclina

Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., Vane, J.R., 1976. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (*prostaglandin X*) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins 12, 897–913. (*Clássico*)

Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., et al., 1997. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. Nature 388, 678–682. (*Camundongos com deficiência de receptores de prostanoides I são viáveis, normotensos e se reproduzem; contudo, sua suscetibilidade à trombose está aumentada (...), os resultados confirmam que a prostaciclina é um agente endógeno antitrombótico*)

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

Ellinsworth, D.C., Sandow, S.L., Shukla, N., et al., 2016. Endothelium-derived hyperpolarization and coronary vasodilation: diverse and integrated roles of epoxyeicosatrienoic acids, hydrogen peroxide, and gap junctions. Micorocirculation 23, 15–32. (*Revisa os mecanismos pelos quais EET e* H_2O_2 *regulam o tônus vascular e analisa a hipótese de que a sinalização do microdomínio mioendotelial facilita a atividade do EDH no coração humano*)

Endotelina

Hickey, K.A., Rubanyi, G., Paul, R.J., Highsmith, R.F., 1985. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. Am. J. Physiol. 248 (Pt 1), C550–C556. (*Descoberta-chave*)

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411–415. (*Trabalho de fôlego*)

Davenport, A.P., Hyndman, K.A., Dhaun, N., et al., 2016. Endothelin. Pharmacol. Rev. 68, 357–418. (*Excelente revisão*)

Sistema renina-angiotensina

Lang, C.C., Struthers, A.D., 2013. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. Nat. Rev. Cardiol. 10, 125–134.

ONTARGET Investigators, 2008. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N. Engl. J. Med. 358, 1547–1559.

Patel, V.B., Zhong, J.C., Grant, M.B., et al., 2016. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Circ. Res. 118, 1313–1326. (*Revisão da associação ECA2/Ang 1-7 no eixo renina-angiotensina e o seu potencial terapêutico para insuficiência cardíaca*)

Investigação da circulação

Pfeffer, M.A., McMurray, J.J.V., Velasquez, E.J., et al., 2003. The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial I. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N. Engl. J. Med. 349, 1839–1906.

Fármacos vasodilatadores (ver Capítulo 22 para leitura complementar sobre os antagonistas do cálcio)

Chan, C.K.S., Burke, S.L., Zhu, H., et al., 2005. Imidazoline receptors associated with noradrenergic terminals in the rostral ventrolateral medulla mediate the hypotensive responses of moxonidine

but not clonidine. Neuroscience 132, 991–1007. (*As ações hipotensoras e bradicárdicas da moxonidina, mas não da clonidina, são mediadas pelos receptores da imidazolina e dependem de vias noradrenérgicas do SNC; a inervação noradrenérgica pode estar associada à proteína receptora da imidazolina*)

Hipertensão

Meneton, P., Jeunemaitre, X., de Wardener, H.E., MacGregor, G.A., 2005. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. Physiol. Rev. 85, 679–715. (*"Os mecanismos pelos quais o sal dietético aumenta a pressão arterial não são totalmente compreendidos, mas parecem estar relacionados com a incapacidade dos rins de excretar grandes quantidades de sal. Do ponto de vista evolucionário, a espécie humana está adaptada para ingerir e excretar < 1 g de sal por dia, pelo menos 10 vezes menos que os valores médios atualmente observados em países industrializados e urbanos."*)

Insuficiência cardíaca

Cole, R.T., Gupta, D., Butler, J., 2014. Current perspectives in hydralazine and nitrate therapies in heart failure. Heart Fail Clin 10, 565–575. (*Subutilizado*)

Jhund, P.S., McMurray, J.J.V., 2016. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart 102, 1342–1347. (*Revisa os antecedentes da inibição da neprilisina na insuficiência cardíaca, os resultados do ensaio PARADIGM-HF e descreve o uso de sacubitril/valsartana na prática clínica*)

O'Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., et al., 2011. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N. Engl. J. Med. 365, 32–43. (*Ver também Topol, E.T., 2011. The lost decade of nesiritide. N. Engl.* J. *Med. 365, 81-82*)

Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 37 (2016), 2129–2200.

Taylor, A.L., Ziesche, S., Yancy, C., et al., 2004. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N. Engl. J. Med. 351, 2049–2057. (*A adição de uma dose fixa de dinitrato de isossorbida mais hidralazina ao tratamento tradicional da insuficiência cardíaca, incluindo bloqueadores neuro-hormonais, aumentou a sobrevida de pacientes negros com insuficiência cardíaca avançada*)

Choque

Holmes, C.L., Russell, J.A., 2004. Vasopressin. Semin. Respir. Crit. Care Med. 25, 705–711. (*"Existe uma deficiência de vasopressina em alguns estados de choque, e a substituição dos níveis fisiológicos da vasopressina pode restaurar o tônus vascular. A vasopressina está emergindo como uma terapia racional para o choque vasodilatador". Revisa a fundamentação, a evidência e a incerteza do uso de vasopressina no choque*)

Khanna, A., English, S.W., Wang, X.S., et al., for the ATHOS3 investigators, 2017. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. N. Engl. J. Med. 377, 419–430. (*"A angiotensina II aumentou efetivamente a pressão arterial em pacientes com choque vasodilatador que não responderam a altas doses de vasopressores convencionais"*)

Landry, D.W., Oliver, J.A., 2001. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. N. Engl. J. Med. 345, 588–595. (*Revisa os mecanismos que promovem a vasodilatação*

inapropriada no choque, que incluem a ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP, o aumento da síntese de NO e a depleção de ADH)

Hipertensão arterial pulmonar

Higenbottam, T., Laude, L., Emery, C., Essener, M., 2004. Pulmonary hypertension as a result of drug therapy. Clin. Chest Med. 25, 123–131. (*Revisa a hipertensão arterial pulmonar induzida por fármacos anorexígenos e enfoca os seus mecanismos*)

Humbert, M., Ghofrani, H.A., 2016. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. Thorax 71, 73–83. (*Esta revisão descreve como as quatro classes de medicamentos atualmente aprovadas – prostanoides, antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e o ativador solúvel da guanilato ciclase, riociguate – têm como alvo a complexa biopatologia da HAP*)

Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O. (Eds.), 2015. Braunwald's Heart Disease, tenth ed. Elsevier, Philadelphia. Ch. 74, Pulmonary hypertension.

Taichman, D.B., Ornelas, J., Chung, L., et al., 2014. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest 146, 449–475. (*Fornece aconselhamento sobre a terapia medicamentosa para pacientes adultos com HAP com base nas evidências disponíveis*)

---

[1] William Harvey (médico do rei Charles I) inferiu a circulação do sangue com base em experimentos quantitativos de grande elegância, muito tempo antes que a invenção do microscópio possibilitasse a confirmação visual dos minúsculos vasos que ele predissera. Esse triunfo intelectual não fez bem algum à sua posição como médico, e Aubrey observou que "sua clientela caiu muito, e era tido pelo povo como uma pessoa 'de miolo mole'". *Plus ça change* (…)

[2] Esta ação amortecedora é chamada efeito *windkessel*. O mesmo princípio foi usado para manter um fluxo constante, e não intermitente, nas bombas usadas antigamente em incêndios.

[3] Pense nas ondas durante o seu banho enquanto se senta: na banheira, um impulso baixa o nível da água, mas a maior parte volta como reflexo da borda inferior sob as torneiras e interfere nas ondas da frente.

[4] Subsequentemente, um peptídio com 11 resíduos (*urotensina*) foi isolado do cérebro de peixes e mostrou-se 50 a 100 vezes mais potente como vasoconstritor do que a endotelina em alguns vasos sanguíneos. Esse mediador e seu receptor são expressos nos tecidos humanos, porém sua função no homem, se é que existe alguma, continua um mistério.

[5] Aproximadamente a de um campo de futebol.

[6] Esses efeitos são iniciados pelo receptor AT_1 acoplado à proteína G atuando pelas mesmas vias intracelulares de fosforilação de tirosina usadas pelas citocinas, por exemplo, a via Jak/Stat (ver Capítulo 3).

[7] Doença autoimune que afeta um ou mais tecidos, incluindo articulações, rins, cérebro, plaquetas sanguíneas, pele e membranas pleurais (ver Capítulos 27 e 58). Os autoanticorpos são dirigidos contra antígenos que são intracelulares em células saudáveis, mas que se agrupam em bolhas na superfície de células apoptóticas. No LES, os resíduos apoptóticos podem apresentar esses múltiplos antígenos às células do sistema imune; a hidralazina é um dos vários fármacos que podem mimetizar o LES, mas o mecanismo não é completamente compreendido.

[8] O primeiro composto do grupo foi um nonapeptídio derivado do veneno da *Bothrops jacaraca* – uma serpente sul-americana. Originalmente, foi caracterizado como um peptídio potencializador da bradicinina (a ECA inativa a bradicinina, ver Capítulo 19).

[9] Trata-se de um grave estreitamento da artéria renal, causado, por exemplo, por um ateroma (ver Capítulo 24).

[10] Tumores secretores de catecolaminas do tecido cromafim, geralmente a medula da suprarrenal (ver Capítulo 13).

[11] Costuma-se recomendar repouso no leito, porém tal manobra redunda em descondicionamento físico. Está demonstrado que a prática de exercícios regulares é benéfica para os pacientes que conseguem tolerá-los.

[12] A seleção natural provavelmente privilegiou os mecanismos que beneficiariam caçadores jovens com risco de hemorragia; as pessoas de meia-idade ou idosas com alto risco de insuficiência cardíaca já passaram da plenitude reprodutora.

[13] A resistência vascular pulmonar durante a vida fetal é alta; por ocasião do nascimento, uma eventual falha de adaptação apropriada associa-se com prematuridade, falta de surfactante pulmonar e hipoxemia. A hipertensão pulmonar resultante é tratada por intensivistas pediátricos com medidas que incluem reposição de surfactante e suporte ventilatório, algumas vezes incluindo NO inalatório – ver Capítulo 21.

24 Aterosclerose e Metabolismo de Lipoproteínas

CONSIDERA3XES GERAIS

A doença ateromatosa é universalmente disseminada e subjacente às causas mais comuns de morte (infarto agudo do miocárdio [IAM] causado por trombose [ver Capítulo 25] na placa ateromatosa rompida em uma artéria coronária) e de incapacidade (acidente vascular encefálico [AVE], insuficiência cardíaca) em sociedades industrializadas. A hipertensão é um dos mais importantes fatores de risco para o processo ateromatoso e é discutida no Capítulo 23. Aqui, consideramos outros fatores de risco, especialmente a dislipidemia,[1] que, assim como a hipertensão, é passível de tratamento medicamentoso. Descrevemos sucintamente os processos de aterogênese e de transporte de lipídios como base para a compreensão das ações dos fármacos redutores de lipídios. Agentes utilizados na terapia (estatinas, inibidores PCSK9,[2] fibratos, inibidores da absorção de colesterol, derivados do ácido nicotínico) são descritos, dando-se ênfase às estatinas, que, em pacientes selecionados, reduzem a incidência de doença arterial e prolongam a vida.

INTRODU3ГO

Neste capítulo, é feito um resumo do processo patológico da aterogênese e as estratégias para a prevenção da doença aterosclerótica. O transporte de lipoproteínas forma a base para a compreensão dos fármacos utilizados para

o tratamento de dislipidemia. Especial ênfase é dada às **estatinas**, as quais apresentam uma história de sucesso, não somente na redução do colesterol plasmático, mas também diminuindo os eventos cardiovasculares em aproximadamente 25 a 50% e prolongando a vida em pessoas com risco aumentado de doença vascular. Entretanto, alguns pacientes não as toleram, enquanto outros não respondem ao tratamento. A evidência de que outros fármacos que influenciam a dislipidemia melhoram os resultados clínicos é menos segura do que para as estatinas, e tem havido contratempos, descritos a seguir, que questionam a confiabilidade universal das alterações nas concentrações de lipídios circulantes em resposta aos fármacos como substitutos que predizem a melhora clínica. Na ausência de evidências concretas de melhora clínica, outra classe de fármacos redutores de lipídios permanece como a segunda linha às estatinas, havendo muitas "letras miúdas" nesta seção.

ATEROGKNESE

O ateroma é uma doença focal da íntima das artérias de tamanhos médio e grande. As lesões evoluem durante décadas e, durante a maior parte desse tempo, são clinicamente silenciosas; a ocorrência de sintomas sinaliza doença avançada. As lesões pré-sintomáticas costumam ser difíceis de detectar de maneira não invasiva, embora a ultrassonografia seja útil em artérias acessíveis (p. ex., as carótidas). Alterações correlatadas, como redução da complacência aórtica e a deposição de cálcio arterial, podem ser detectadas determinando-se, respectivamente, a velocidade da onda do pulso aórtico e a calcificação das artérias coronárias. Não existiam bons modelos animais até os camundongos transgênicos (ver Capítulo 8) deficientes em apolipoproteínas ou receptores que desempenham papéis-chave no metabolismo das lipoproteínas transformarem este cenário. Contudo, a maior parte de nossos conhecimentos atuais sobre aterogênese vem de epidemiologia e patologia humanas e de investigações clínicas.

Estudos epidemiológicos identificaram numerosos fatores de risco para a doença ateromatosa. Alguns deles não podem ser alterados (p. ex., uma história familiar de cardiopatia isquêmica),[3] mas outros são modificáveis (Tabela 24.1) e constituem alvos potenciais para medicamentos. Os ensaios clínicos têm mostrado que a melhora dos fatores de risco pode reduzir as

consequências da doença ateromatosa. Muitos fatores de risco (p. ex., diabetes do tipo 2, dislipidemia, tabagismo) causam disfunção endotelial (ver Capítulo 23), o que é evidenciado pela redução das respostas vasodilatadoras à acetilcolina ou pelo aumento do fluxo sanguíneo (a chamada dilatação mediada pelo fluxo), respostas que são inibidas por fármacos que bloqueiam a síntese de óxido nítrico (NO) (ver Capítulo 20). O endotélio sadio produz NO e outros mediadores que protegem contra ateroma, de modo que é provável que os fatores metabólicos de risco cardiovascular atuem causando disfunção epitelial.

A aterogênese envolve:

1. A *disfunção endotelial*, com alteração na biossíntese de NO (ver Capítulo 21), predispõe à aterosclerose.
2. A *lesão* do endotélio disfuncional leva à expressão de moléculas de adesão. Isso promove a fixação e a migração de monócitos do lúmen para a íntima. As lesões têm predileção por regiões com distúrbios de fluxo, como os pontos de origem dos ramos aórticos.
3. O *colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL)* é transportado para a parede do vaso. As células endoteliais e monócitos/macrófagos geram radicais livres que oxidam o LDL (oxLDL), resultando em peroxidação lipídica.
4. O *oxLDL* é captado por macrófagos por meio de receptores “depuradores” (*scavenger*). Tais macrófagos são chamados de *células espumosas* em virtude de seu aspecto histológico “espumoso”, decorrente do acúmulo de lipídios no citoplasma, e são característicos de ateroma. A captação de oxLDL ativa os macrófagos que liberam citocinas pró-inflamatórias.
5. Acumulação subendotelial de células espumosas e de linfócitos T formam *estrias gordurosas*.
6. Mecanismos protetores, por exemplo, a *mobilização* do colesterol *da parede da artéria* e o seu transporte no plasma sob

a forma de colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL), denominado “transporte reverso de colesterol”.

7. Liberação de citocinas e fator de crescimento por plaquetas ativadas, macrófagos e células endoteliais, causando proliferação da musculatura lisa e deposição de componentes do tecido conjuntivo. Essa *resposta inflamatória fibroproliferativa* leva a uma densa capa fibrosa sobre um centro rico em lipídios, e essa estrutura inteira compõe a placa ateromatosa.
8. *Ruptura* da placa, formando um substrato para a *trombose* (ver Capítulo 25, Figuras 25.1 e 25.10). A presença de grande número de macrófagos predispõe à ruptura da placa, enquanto o músculo liso vascular e as proteínas da matriz estabilizam a placa.

Tabela 24.1	**Fatores de risco modificáveis para doença ateromatosa.**
Elevação do colesterol com lipoproteína de baixa densidade	
Redução do colesterol com lipoproteína de alta densidade	
Hipertensão (ver Capítulo 23)	
Diabetes melito (ver Capítulo 32)	
Tabagismo (ver Capítulo 50)	
Obesidade (ver Capítulo 33)	
Sedentarismo	
Elevação da proteína C reativa[a]	
Elevação dos fatores de coagulação (p. ex., fator VII, fibrinogênio)	
Elevação de homocisteína	

Elevação de lipoproteína(a)[b]

---

[a]Associa-se fortemente à doença ateromatosa, mas não é causal.

[b]Potencialmente modificável, mas fortemente determinado pela genética: o ácido nicotínico efetivamente reduz a lipoproteína(a).

Para compreender o mecanismo pelo qual os fármacos previnem a doença ateromatosa, é necessário revisar brevemente o transporte de lipoproteínas.

TRANSPORTE DE LIPOPROTEHNAS

Os lipídios e o colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de lipídio e proteína denominados *lipoproteínas*. Esse complexo consiste em um núcleo central de lipídios hidrofóbicos (incluindo os triglicerídios e os ésteres de colesteril) envoltos por uma capa de fosfolipídios polares, colesterol livre e *apoproteína*. Existem quatro principais classes de lipoproteínas, as quais diferem quanto à proporção relativa dos lipídios no núcleo e no tipo de apoproteína (diferentes tipos de apoA e apoB). As apoproteínas ligam-se a receptores específicos que medeiam a captação de partículas lipoproteicas no fígado, sangue ou outros tecidos. As lipoproteínas diferem em tamanho e densidade, e esta última propriedade, que era originalmente medida por ultracentrifugação, mas atualmente estimada, em geral, por meio de métodos mais simples, é a base para sua classificação em:

- Partículas HDL (contêm apoA1 e apoA2), com diâmetro de 7 a 20 nm
- Partículas LDL (contêm apoB-100), com diâmetro de 20 a 30 nm
- Partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (contêm apoB-100), com diâmetro de 30 a 80 nm
- Quilomícrons (contêm apoB-48), com diâmetro de 100 a 1.000 nm.

Cada classe de lipoproteína desempenha um papel específico no transporte lipídico, e existem diferentes vias para os lipídios exógenos e endógenos, assim como vias para o transporte reverso de colesterol (Figura 24.1). Na *via exógena*, o colesterol e os triglicerídios absorvidos pelo íleo são transportados como quilomícrons na linfa e depois no sangue, para os capilares nos músculos e tecido adiposo. Nesses locais, os triglicerídios são hidrolisados pela lipoproteína lipase, e os tecidos captam os ácidos graxos livres e o glicerol resultantes. Os quilomícrons remanescentes, ainda contendo seu complemento de ésteres de colesteril completo, passam para o fígado, ligam-se a receptores presentes nos hepatócitos e sofrem exocitose. O colesterol liberado nos hepatócitos é armazenado, oxidado a ácidos biliares, secretado inalterado na bile ou pode ingressar na via endógena.

Na *via endógena*, o colesterol e os triglicerídios recém-sintetizados são transportados do fígado na forma de VLDL para o músculo e o tecido adiposo, onde os triglicerídios são hidrolisados originando ácidos graxos e glicerol; estes produtos passam para os tecidos como descrito anteriormente. Durante esse processo, as partículas lipoproteicas tornam-se menores, porém retêm um complemento total de ésteres de colesteril e se tornam partículas LDL. O LDL fornece a fonte de colesterol para incorporação em membranas celulares e para a síntese de esteroides (ver Capítulos 34 e 36), mas também é essencial para a aterogênese. As células captam o LDL por endocitose por meio dos *receptores LDL* que reconhecem a apoB-100. Os receptores LDL são essenciais na determinação da concentração de LDL circulante e, consequentemente, para o desenvolvimento e progressão da doença ateromatosa. As estatinas, os fármacos mais utilizados na prevenção dessa doença, atuam ao bloquear a síntese de colesterol nos hepatócitos, que respondem aumentando a expressão dos receptores LDL na superfície membranar (ver adiante, p. 312). Uma nova classe de fármacos, os inibidores PCSK9, também influencia a densidade dos receptores LDL, mas por um mecanismo diferente, designadamente reduzindo a degradação lisossomal dos receptores LDL internalizados, levando a um aumento da reciclagem dos receptores LDL funcionais na superfície membranar (ver adiante, p. 315).

Dos tecidos, o colesterol pode retornar ao plasma na forma de partículas HDL (transporte reverso de colesterol). O colesterol é esterificado com ácidos graxos de cadeia longa em partículas HDL, e os ésteres de colesteril

resultantes são transferidos para partículas VLDL ou LDL por intermédio de uma proteína de transferência presente no plasma conhecida como CETP (*cholesteryl ester transfer protein*). Uma espécie de LDL associada com aterosclerose que se localiza em lesões ateroscleróticas denomina-se lipoproteína(a), ou Lp(a). A Lp(a) contém uma apoproteína única, a apo(a), que apresenta similaridades estruturais com o plasminogênio (ver Capítulo 25). A Lp(a) compete com o plasminogênio pelo seu receptor nas células endoteliais. O plasminogênio normalmente é o substrato para o ativador de plasminogênio, que é secretado pelas células endoteliais e a estas se liga, dando origem à enzima fibrinolítica *plasmina* (ver Figura 25.10). O efeito da ligação da Lp(a) é a diminuição de formação de plasmina, inibição de fibrinólise e promoção de trombose.

▼ As proteínas de transferência de lipídios foram associadas à aterogênese (Stein e Stein, 2005). A *ACAT* (acil coenzima A: colesterol aciltransferase), que é expressa em duas formas, catalisa a síntese intracelular do ésteres de colesteril em macrófagos, córtex da suprarrenal, intestino e fígado. O **tamoxifeno**, usado no tratamento e prevenção do câncer de mama (ver Capítulos 36 e 57), é um potente inibidor de ACAT (de Medina *et al*., 2004). A *CETP* está envolvida na transferência de colesterol entre diferentes classes de partículas de lipoproteína no plasma. A proteína de transporte microssômico de triglicerídios (MTP; do inglês, *microsomal transport protein*) é uma proteína de transferência de lipídios presente no lúmen do retículo endoplasmático responsável pela ligação e transferência de lipídios entre membranas. A inibição da MTP interfere na secreção da apoB e na montagem do LDL, e a **lomitapida**, um desses inibidores, é utilizada em conjunto com a dieta e outras medidas na hipercolesterolemia familiar homozigótica.

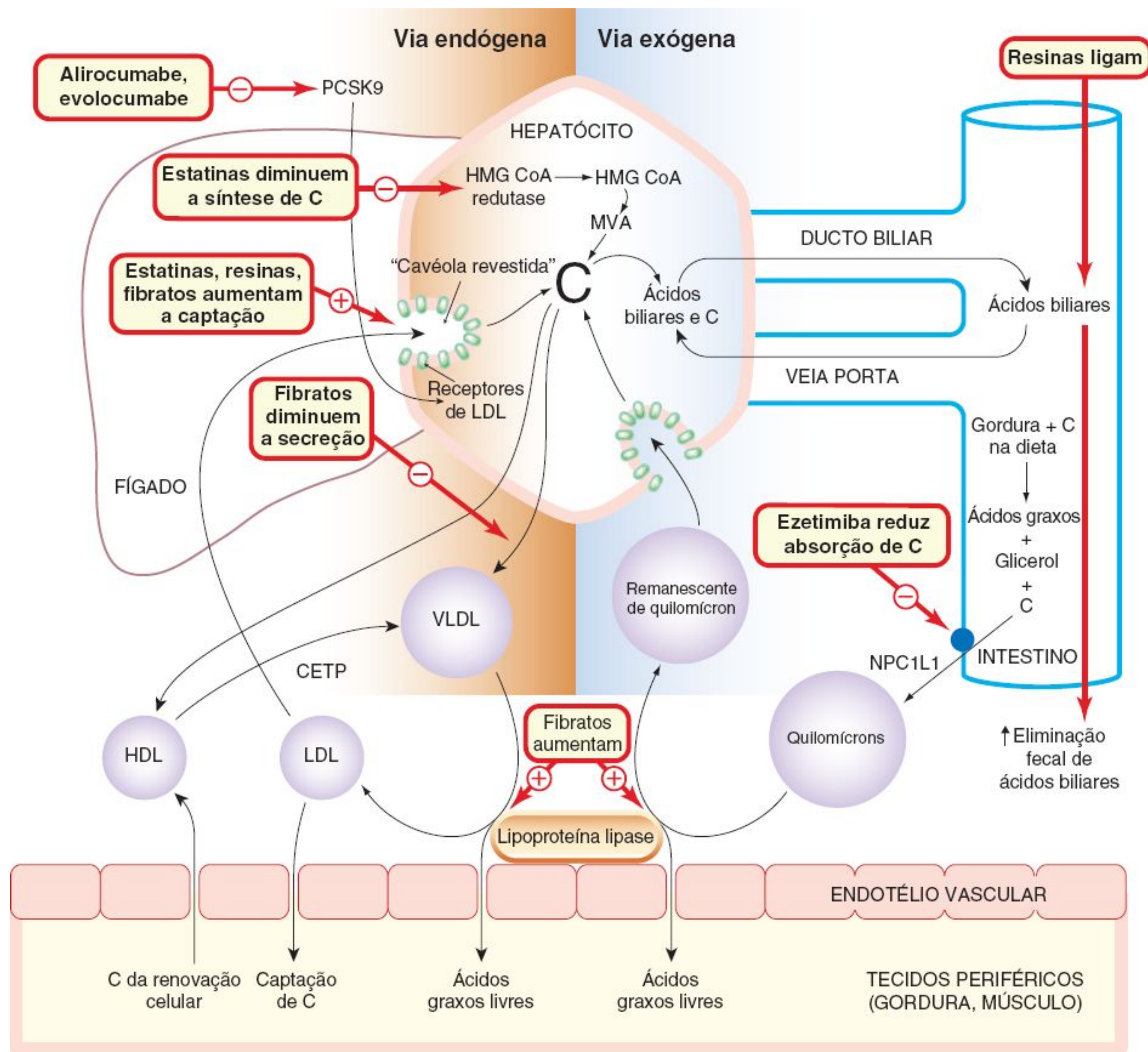


Figura 24.1 **Diagrama esquemático do transporte de colesterol nos tecidos, com os pontos de ação dos principias fármacos que afetam o metabolismo das lipoproteínas.** *C*, colesterol; *CETP*, proteína de transporte de ésteres de colesteril; *HDL*, lipoproteína de alta densidade; *HMG-CoA*, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *MVA*, mevalonato; *NPC1L1*, um transportador de colesterol em microvilosidades de enterócitos; *PCSK9*, pró-proteína convertase subtilisina/quexina 9; *VLDL*, lipoproteína de muito baixa densidade.

DISLIPIDEMIA

A dislipidemia pode ser primária ou secundária. As formas *primárias* ocorrem por uma combinação de dieta e genética (geralmente, mas nem

sempre poligênicas). São classificadas em seis fenótipos (classificação de Frederickson; Tabela 24.2). Há um risco especialmente grande para doença cardíaca isquêmica em um subconjunto do tipo primário IIa de hiperlipoproteinemia causada por defeitos em um único gene dos receptores de LDL; é conhecido como *hipercolesterolemia familiar* (HF). A concentração plasmática de colesterol total, normalmente < 5 mmol/ℓ, em adultos afetados está acima de 8 mmol/ℓ em heterozigotos e é de 12 a 25 mmol/ℓ em homozigotos. Um estudo sobre a HF permitiu a Brown e Goldstein (1986) definir a via do receptor de LDL da homeostase do colesterol (pelo que dividiram um prêmio Nobel). A investigação posterior de pessoas com concentrações de LDL-colesterol (LDL-C) circulante muito baixas ou muito elevadas levou à descoberta de variantes inativadoras do gene *PCSK9* ou com ganho de função (ver Hall, 2013 para um relato popular e, mais adiante, p. 315). Os fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia primária são descritos a seguir.

Tabela 24.2 Classificação de Frederickson/Organização Mundial da Saúde da hiperlipoproteinemia.

Tipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicerídios	Risco de aterosclerose	Tratamento medicamentoso
I	Quilomícrons	+	+++	NE	Nenhum
IIa	LDL	++	NE	Alto	Estatina ± ezetimiba
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto	Fibratos, estatina, ácido nicotínico
III	βVLDL	++	++	Moderado	Fibratos
IV	VLDL	+	++	Moderado	Fibratos
V	Quilomícrons + VLDL	+	++	NE	Combinações de fibrato, niacina, óleo de peixe e estatina

+, concentração aumentada; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *NE*, não elevado; *VLDL*, lipoproteína de muito baixa densidade; β*VLDL*, uma forma qualitativamente anormal de VLDL identificada por seu padrão eletroforético.

As formas secundárias de dislipidemia são consequência de outras condições, como diabetes melito, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, doença hepática e administração de fármacos, por exemplo, **isotretinoína** (um isômero da vitamina A administrado por vias oral e tópica para o tratamento de acne grave, ver Capítulo 28), **tamoxifeno**, **ciclosporina** (ver Capítulo 27) e *inibidores de protease* usados no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (ver Capítulo 53). As formas secundárias são tratadas, sempre que possível, corrigindo a causa subjacente.

Metabolismo de lipoproteínas e dislipidemia 

Os lipídios, incluindo colesterol e triglicerídios, são transportados no plasma na forma de lipoproteínas, que possuem quatro classes:

- Quilomícrons transportam triglicerídios e colesterol do trato gastrintestinal para os tecidos, em que o triglicerídio é clivado pela lipoproteína lipase, liberando ácidos graxos livres e glicerol, que são captados no músculo e no tecido adiposo. Os remanescentes de quilomícrons são captados pelo fígado, no qual o colesterol é armazenado, secretado na bile, oxidado a ácidos biliares ou convertido em:
  - VLDL, que transportam colesterol e triglicerídios recém-sintetizados aos tecidos, em que os triglicerídios são removidos como antes, deixando:
  - Partículas de lipoproteína de densidade intermediária e LDL com um grande componente de colesterol; parte do LDL-C é captada pelos tecidos e parte pelo fígado, por endocitose por meio de receptores LDL específicos
- As partículas de HDL adsorvem o colesterol derivado da degradação celular em tecidos (inclusive artérias) e o transferem para partículas VLDL e LDL por intermédio da CETP
- As dislipidemias podem ser primárias ou decorrentes de doença (p. ex., hipotireoidismo). São classificadas em seis fenótipos (classificação de Frederickson), de acordo com qual partícula de lipoproteína está anormal. Quanto mais alto o LDL-C e mais baixo o HDL-C, mais alto será o risco de cardiopatia isquêmica.

PREVENЗГO DA DOENЗA ATEROMATOSA

O tratamento farmacológico geralmente se justifica como complemento de hábitos saudáveis. O tratamento da hipertensão (ver Capítulo 23) e, em menor grau, do diabetes melito (ver Capítulo 32), reduz a incidência de doença ateromatosa sintomática, e os antitrombóticos (ver Capítulo 25) reduzem a trombose arterial. Reduzir o LDL também é eficaz e constitui o

principal assunto deste capítulo, mas vários outros passos na aterogênese também são alvos em potencial para a ação de medicamentos.

▼ Os ***inibidores da enzima conversora de angiotensina*** (ver Capítulo 23) melhoram a função endotelial e prolongam a vida em pacientes com doença ateromatosa. Outros fármacos que também aumentam a biossíntese de NO ou sua disponibilidade estão em investigação.

Medidas para elevar o HDL: a ingestão moderada de álcool aumenta o HDL, e as evidências epidemiológicas falam a favor do consumo moderado de álcool em idosos. Exercícios regulares também aumentam o HDL circulante; o tratamento medicamentoso para aumentar o HDL é de benefício incerto. Os fibratos e derivados do ácido nicotínico (ver adiante) aumentam discretamente o HDL, e reduzem LDL e triglicerídios. Em indivíduos com HDL baixo, a inibição da CETP pode aumentar substancialmente o HDL circulante. No entanto, três desses fármacos falharam devido à falta de eficácia clínica ou a efeitos adversos. Um ensaio clínico de um quarto fármaco, **anacetrapib**, demonstrou que este aumenta o HDL e diminui o LDL, sendo associado a uma redução modesta de grandes eventos coronários, quando comparado com o placebo em pacientes em risco de eventos cardíacos já sob terapia com estatinas. No entanto, não se observou um efeito na mortalidade geral, e seu desenvolvimento foi descontinuado.

A *ApoA-I Milano* é uma variante de apolipoproteína A-I identificada em indivíduos da zona rural da Itália com níveis muito baixos de HDL, porém praticamente sem doença cardiovascular. A infusão de complexos ApoA-I Milano-fosfolipídio recombinante causa rápida regressão da aterosclerose em modelos animais. É caro de ser produzido e deve ser administrado por via intravenosa, mas a estratégia

continua sendo uma possível abordagem no futuro (ver revisão em Ikenaga *et al*., 2016).

Antioxidantes (p. ex., vitaminas C e E) são de interesse tanto pelos relatórios de que melhoram a função endotelial em pacientes com aumento do estresse oxidativo como pelas evidências epidemiológicas de que uma dieta rica em antioxidantes se associa à redução do risco de coronariopatia. Contudo, os resultados de ensaios clínicos têm sido negativos, e vários antioxidantes reduzem o HDL. Os **estrógenos**, usados em prevenção dos sintomas de menopausa (ver Capítulo 36) e da osteoporose pós-menopausa, têm propriedades antioxidantes e exercem outros efeitos vasculares que poderiam ser benéficos. Evidências epidemiológicas sugerem que as mulheres que usam tal reposição hormonal podem apresentar redução no risco de doença ateromatosa, mas ensaios controlados mostraram efeitos *adversos* significativos sobre a mortalidade cardiovascular (ver Capítulo 36).

Abordagens ***anti-inflamatórias***: o tratamento medicamentoso para reduzir a *proteína C reativa* (PC-R) (ver Capítulo 7) tem sido discutido, mas é provável que, embora a PC-R elevada seja um marcador de inflamação vascular, ela não desempenha um papel direto na aterogênese. Outras medidas anti-inflamatórias estão sendo investigadas; por exemplo, *inibidores da ACAT*.

Doença ateromatosa 

- O ateroma é uma doença focal de artérias grandes e médias exclusivamente humana. As placas ateromatosas ocorrem na maioria das pessoas e evoluem insidiosamente por muitas décadas e são subjacentes às causas mais comuns de morte (IAM) e incapacidade (p. ex., AVE) em países industrializados
- As estrias gordurosas são a lesão estruturalmente aparente mais precoce e evoluem para placas fibrosas e/ou gordurosas. Os sintomas, como a angina, ocorrem somente quando o fluxo sanguíneo através do vaso se reduz abaixo do que é necessário para atender às demandas metabólicas dos tecidos distais à obstrução
- Fatores de risco importantes modificáveis compreendem hipertensão (ver Capítulo 23), dislipidemia (este capítulo) e tabagismo (ver Capítulo 50)
- A fisiopatologia é de inflamação crônica em resposta à lesão. A disfunção endotelial leva à perda de mecanismos protetores, migração de monócitos/macrófagos e de linfócitos T, captação de colesterol-LDL e sua oxidação, captação de LDL oxidado por macrófagos, migração e proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno
- A ruptura de placas leva a ativação plaquetária e trombose (ver Capítulo 25) com potencial para causar infarto posterior, por exemplo, do músculo cardíaco ou do cérebro.

FБRMACOS REDUTORES DE LIPНDIOS

Vários fármacos diminuem as concentrações de lipoproteínas plasmáticas. A terapia medicamentosa é usada complementarmente às medidas dietéticas e à correção de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis.

Os principais agentes usados clinicamente são:

- Estatinas: inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase

- Inibidores PCSK9
- Fibratos
- Inibidores da absorção de colesterol
- Ácido nicotínico e seus derivados.

ESTATINAS | INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE

A etapa enzimática limitante na síntese do colesterol é a HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão de HMG-CoA a ácido mevalônico (ver Figura 24.1). **Sinvastatina**, **lovastatina** e **pravastatina** são inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA redutase, com valores de K_i de aproximadamente 1 nmol/ℓ. **Atorvastatina** e **rosuvastatina** são inibidores de ação prolongada. A diminuição da síntese hepática de colesterol suprarregula (*upregulates*) a síntese do receptor de LDL, aumentando a remoção de LDL do plasma para os hepatócitos. O principal efeito bioquímico das estatinas, portanto, é reduzir o LDL plasmático. Também há certa redução dos triglicerídios plasmáticos e aumento do HDL. Vários grandes ensaios aleatórios (randomizados) controlados com placebo sobre os efeitos dos inibidores da HMG-CoA redutase sobre morbidade e mortalidade têm sido positivos.

▼ O Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) recrutou pacientes com cardiopatia isquêmica e colesterol plasmático entre 5,5 e 8,0 mmol/ℓ; a sinvastatina reduziu o LDL sérico em 35% e as mortes em 30% (Figura 24.2). Houve redução da morte por doença coronária de 42%. Outros grandes ensaios confirmaram a redução da mortalidade não só de pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida, mas também em pessoas aparentemente sadias com alto risco de coronariopatia, com uma ampla variação de valores plasmáticos de colesterol e outros fatores de risco e tratadas com diferentes estatinas. A redução intensiva de LDL com atorvastatina em dose de 80 mg teve um efeito maior sobre a taxa de eventos que uma dose de 10 mg, mas com maior incidência de atividade anormalmente elevada

das transaminases plasmáticas (evidência de dano hepático). Nos ensaios de prevenção secundária com estatinas, a taxa de eventos cardiovasculares relacionou-se de maneira aproximadamente linear com o LDL plasmático obtido em uma faixa de concentrações de aproximadamente 1,8 a 4,9 mmol/ℓ, e a taxa de eventos fica na mesma proporção em pacientes tratados com placebo e com estatinas, sugerindo que o LDL plasmático seja um marcador substituto válido para o risco cardiovascular neste contexto.

■ Outras a3xes das estatinas

Produtos da via do mevalonato reagem com a proteína ("lipidação", que é a adição de grupos hidrofóbicos como prenil ou farnesil a uma proteína). Algumas importantes enzimas ligadas à membrana (p. ex., NO sintase endotelial; ver Capítulo 21) são modificadas dessa maneira. Os ácidos graxos servem como âncoras, fixando a enzima em organelas como as cavéolas e o aparelho de Golgi. Consequentemente, há interesse nos efeitos das estatinas não relacionados ou indiretamente relacionados com seu efeito sobre o LDL plasmático (algumas vezes denominados efeitos *pleiotrópicos*). Algumas dessas ações são indesejáveis (p. ex., a HMG-CoA redutase orienta as células germinativas primordiais em migração, estando contraindicado o uso de estatinas durante a gravidez), mas algumas oferecem promessa terapêutica. Tais ações potencialmente benéficas incluem:

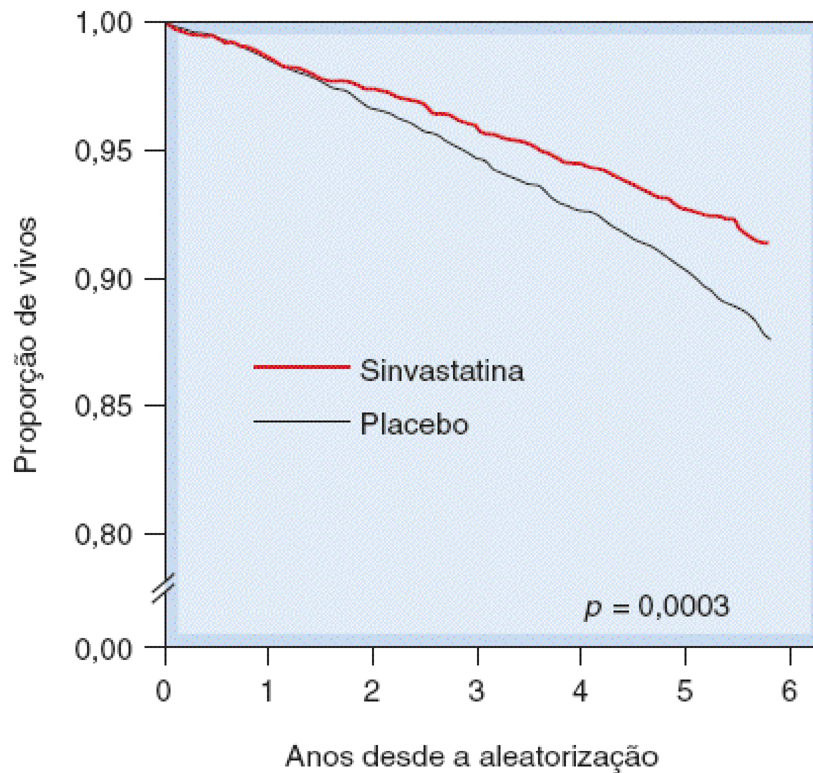


Figura 24.2 Sobrevida em pacientes com coronariopatia e colesterol sérico de 5,5 a 8,0 mmol/ℓ tratados com placebo ou com sinvastatina. O risco relativo de morte no grupo da sinvastatina foi de 0,70 (0,58 a 0,85 com 95% de intervalo de confiança). (Com base no estudo 4S, 1994. Lancet 344, 1383–1389.)

- Melhora da função endotelial
- Redução da inflamação vascular
- Redução da agregação plaquetária
- Aumento da neovascularização em tecido isquêmico
- Aumento de células progenitoras endoteliais circulantes
- Estabilização da placa aterosclerótica
- Efeitos antitrombóticos
- Aumento da fibrinólise.

Não se sabe em que grau tais efeitos contribuem para as ações antiateromatosas das estatinas.

■ Farmacocinйtica

As estatinas de ação curta são administradas por via oral, à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol. São bem absorvidas e extraídas pelo fígado, seu local de ação, e sofrem extenso metabolismo pré-sistêmico por meio das vias citocromo P450 e glicuronidação. A sinvastatina é um profármaco inativo de lactona; é metabolizada no fígado dando origem à sua forma ativa, o ácido graxo beta-hidroxilado correspondente.

■ Efeitos adversos

As estatinas são bem toleradas; dentre os efeitos indesejáveis leves citam-se dor muscular (mialgia), desconforto gastrintestinal, elevação das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas, insônia e *rash* cutâneo. Efeitos adversos mais sérios são raros, mas incluem dano do músculo estriado (miosite que, quando é grave, é descrita como rabdomiólise) e angioedema. A miosite é um efeito das estatinas como classe, e também ocorre com outros redutores de lipídios (especialmente os fibratos) e está relacionada com a dose.[4] É mais comum nos pacientes com baixa massa corporal magra ou hipotireoidismo não controlado.

Usos clínicos dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., sinvastatina, atorvastatina) 

- Prevenção secundária de IAM e de AVE em pacientes com doença aterosclerótica sintomática (p. ex., angina, eventos isquêmicos transitórios ou após IAM ou AVE)
- Prevenção primária de doença arterial em pacientes de alto risco em virtude de concentração elevada de colesterol sérico, especialmente se houver outros fatores de risco para aterosclerose, tais como diabetes (ver Capítulo 32) ou insuficiência renal (ver Capítulo 30). Tabelas (disponíveis, p. ex., no *British National Formulary*) são usadas para visar ao tratamento daqueles com risco mais alto
- **Atorvastatina** reduz o colesterol sérico em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica
- Em dislipidemia grave resistente a fármacos (p. ex., hipercolesterolemia familiar heterozigótica), o tratamento com estatinas é combinado com **ezetimiba**, que inibe a absorção de colesterol (p. 316)
- É contraindicada durante a gravidez.

INIBIDORES DA PRY-PROTEHNA CONVERTASE SUBTILISINA/QUEXINA TIPO 9

A PCSK9 é sintetizada na forma inativa por muitos tecidos, incluindo o cérebro e o fígado. É ativada de forma autocatalítica pela quebra proteolítica, que remove uma seção da cadeia peptídica que bloqueia a sua atividade. Quando ativada, liga-se aos receptores de LDL e promove a sua degradação lisossomal após a internalização do LDL no citoplasma dos hepatócitos (ver Figura 24.1), prevenindo, assim, a reciclagem dos receptores LDL na superfície membranar e diminuindo sua capacidade para sequestrar LDL. Os membros da família que herdam uma forma hiperativa do gene *PCSK9* sofrem de hipercolesterolemia grave. Por sua vez, os indivíduos com mutações inativas nesse gene apresentam baixas concentrações de LDL circulante e baixa incidência de doença ateromatosa. Aqueles com

homozigose para *PCSK9* inativado apresentam concentrações plasmáticas de LDL muito baixas e são saudáveis. Este fato encorajou o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que bloqueiam a PCSK9, prevenindo a ligação aos receptores LDL e sinalizando-os para a destruição lisossomal. **Evolocumabe** e **alirocumabe** já estão aprovados nos EUA e na Europa para o tratamento de hipercolesterolemia primária em pacientes cujo LDL circulante não esteja devidamente controlado por uma estatina ou combinação de estatina/ezetimiba, como agentes adicionais (ou administrados de forma isolada aos pacientes que não toleram o tratamento com estatina). O evolocumabe é administrado por via subcutânea a cada 2 a 4 semanas e o alirocumabe, a cada 2 semanas. Efeitos adversos comuns em ambos os agentes incluem nasofaringite e sintomas gripais. Estão sendo desenvolvidos outros agentes que funcionam por meio da inibição dessa via como, por exemplo, pequeno RNA de interferência que provoca a inibição prolongada da síntese de PCSK9.

FIBRATOS

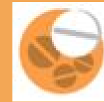
Estão disponíveis vários derivados do ácido fíbrico (fibratos), incluindo **bezafibrato**, **ciprofibrato**, **genfibrozila**, **fenofibrato** e **clofibrato**. Eles reduzem acentuadamente o VLDL circulante e, portanto, os triglicerídios, com redução modesta (cerca de 10%) do LDL e aumento de aproximadamente 10% do HDL. Seu mecanismo de ação é complexo (ver Figura 24.1). São agonistas dos receptores nucleares PPARα[5] (ver Capítulo 3); em seres humanos, os principais efeitos são de aumento da transcrição dos genes de lipoproteína lipase, apoA1 e apoA5. Aumentam a captação hepática de LDL. Além dos efeitos sobre lipoproteínas, os fibratos reduzem a PC-R e o fibrinogênio plasmáticos, aumentam a tolerância à glicose e inibem a inflamação da musculatura lisa vascular por inibição da expressão do fator de transcrição nuclear NFκB (ver Capítulo 3). Desconhece-se a importância relativa desses efeitos, não tendo sido demonstrado o aumento da sobrevida com a utilização de fibratos.

■ Efeitos adversos

A rabdomiólise é incomum, mas grave, originando insuficiência renal aguda associada à excreção de proteínas musculares pelos rins, especialmente a

mioglobina. Ocorre particularmente em pacientes com comprometimento renal, devido a redução da ligação proteica e eliminação deficiente de fármacos. Os fibratos devem ser evitados em tais pacientes e também em alcoólatras, que possuem predisposição à hipertrigliceridemia, porém com risco de rabdomiólise.[6] Em raros casos, as estatinas podem também causar rabdomiólise (p. 315) e, portanto, o uso combinado de fibratos com essa classe de fármacos é desaconselhável (embora às vezes alguns especialistas o façam). Os sintomas gastrintestinais, prurido e *rash* são mais comuns do que com as estatinas. O clofibrato predispõe a cálculos biliares e, portanto, seu uso está restrito a pacientes que sofreram colecistectomia (p. ex., remoção da vesícula biliar).

Usos clínicos dos fibratos (p. ex., genfibrozila, fenofibrato)



- Dislipidemia mista (p. ex., elevação dos triglicerídios séricos, bem como do colesterol), desde que essas taxas não tenham sido causadas por consumo excessivo de álcool. O **fenofibrato** é uricosúrico, o que pode ser útil quando coexistir hiperuricemia com dislipidemia mista
- Em pacientes com baixo nível de HDL e alto risco de doença ateromatosa (muitas vezes diabéticos tipo 2; ver Capítulo 32)
- Combinados com outros redutores de lipídios em pacientes com dislipidemia grave resistente a tratamento. Este esquema, contudo, aumenta o risco de rabdomiólise.

FБRMACOS QUE INIBEM A ABSORЗГO DO COLESTEROL

Historicamente, as resinas de ligação a sais biliares (p. ex., **colestiramina**, **colestipol**) eram os únicos agentes disponíveis para reduzir a absorção do colesterol e estavam entre os poucos meios para redução do colesterol plasmático. Administrados VO, sequestram sais biliares no intestino e previnem sua reabsorção e recirculação êntero-hepática (ver Figura 24.1). A concentração de HDL não se altera, e eles causam aumento indesejado de triglicerídios.

▼ O ensaio realizado pela American Lipid Research Clinics em homens de meia-idade com hipercolesterolemia primária mostrou que a adição de uma resina ao tratamento dietético levou a uma redução do colesterol plasmático e à queda de 20 a 25% de doenças coronarianas crônicas após 7 anos, porém nenhum estudo demonstrou melhora na sobrevida.

A redução na absorção de colesterol exógeno e o aumento do metabolismo do colesterol endógeno em sais biliares no fígado elevam a expressão de receptores de LDL nos hepatócitos e, portanto, aumentam a depuração de LDL do sangue, com redução da concentração plasmática de LDL. As resinas são viscosas, de gosto desagradável e muitas vezes causam diarreia. Interferem na absorção de vitaminas lipossolúveis e de diuréticos tiazídicos (ver Capítulo 30), digoxina (ver Capítulo 22) e varfarina (ver Capítulo 25). Esses fármacos devem, portanto, ser administrados 1 h antes ou 4 a 6 h após a resina. Com a introdução das estatinas, seu uso no tratamento de dislipidemia foi amplamente relegado a tratamento adicional em casos de pacientes com doença grave (p. ex., HF) e (um uso separado) para o tratamento de sintomas associados aos sais biliares como prurido e diarreia – ver o boxe clínico adiante. O **colesevelam** está disponível na forma de comprimido e é menos viscoso (a dose diária é de até 4 g, em comparação com a dose de até 36 g da colestiramina), porém mais caro. Subsequentemente, esteróis e estanóis de plantas estão sendo comercializados; estes são isolados da polpa da madeira e usados na fabricação de margarinas e iogurtes. Causam discreta redução do colesterol plasmático e possuem sabor melhor do que as resinas. Os ésteres de fitosterol e o fitostanol interferem na apresentação micelar dos esteróis à superfície do enterócito, reduzindo a absorção de colesterol e, portanto, a via exógena.

Ezetimiba

A ezetimiba pertence ao grupo de azetidinonas inibidoras da absorção de colesterol e é usada como coadjuvante à dieta e ao uso de estatinas na hipercolesterolemia. No duodeno, inibe a absorção de colesterol (e de estanóis vegetais) por bloqueio de uma proteína transportadora (NPC1L1) nas microvilosidades (borda em escova) dos enterócitos, sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicerídios ou ácidos biliares. Em virtude de sua alta potência em comparação com as resinas (uma dose diária de 10 mg), esta representa um avanço útil como substituta das resinas na complementação do tratamento com estatinas em pacientes com dislipidemia grave.

A ezetimiba é administrada por via oral e absorvida nas células epiteliais do intestino, onde se localiza nas microvilosidades, que se presume serem seu ponto de ação. Também é extensamente (> 80%) metabolizada, originando um metabólito ativo. A recirculação êntero-hepática faz com que sua eliminação seja lenta. A meia-vida terminal é de aproximadamente 22 h. Passa para o leite (pelo menos em estudos animais) e está contraindicada para lactantes. É em geral bem tolerada, mas pode causar diarreia, dor abdominal ou cefaleia; foram relatados *rash* e angioedema.

Usos clínicos dos fármacos que reduzem a absorção do colesterol: ezetimiba ou resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., colestiramina, colesevelam)



- Em acréscimo a uma estatina quando a resposta tiver sido inadequada (**ezetimiba**)
- Para hipercolesterolemia, quando uma estatina estiver contraindicada
- Usos não relacionados com aterosclerose incluem:
  - Prurido em pacientes com obstrução biliar parcial (resina ligadora de ácidos biliares)
  - Diarreia por ácidos biliares, por exemplo, causada por neuropatia diabética (resina ligadora de ácidos biliares).

БCIDO NICOTHNICO

▼ O ácido nicotínico é uma vitamina e, como tal, é essencial para muitos processos metabólicos importantes. Bem à parte disto, tem sido usado em quantidades de gramas como agente redutor de lipídios. É convertido em nicotinamida, que inibe a secreção hepática de VLDL (ver Figura 24.1), com consequente redução de triglicerídios e LDL circulantes, incluindo Lp(a) e aumento do HDL. Acredita-se que o mecanismo seja iniciado por um efeito sobre a lipólise por intermédio de um receptor da niacina acoplado à proteína G, denominado HM74A e presente nas membranas de adipócitos. Os efeitos adversos incluem rubores, palpitações e distúrbios gastrintestinais. Infelizmente, a adição de ácido nicotínico a uma estatina não melhora o desempenho cardiovascular, mas aumenta os efeitos adversos graves (estudo HSP2-THRIVE), e a sua utilização clínica vem diminuindo.

DERIVADOS DE YLEO DE PEIXE

▼ Os triglicerídios ômega-3 de origem marinha reduzem as concentrações de triglicerídios no plasma, mas aumentam o colesterol. Já não são recomendados na prática clínica em decorrência da ausência de benefício clínico.

MIPOMERSENO

O **mipomerseno** está aprovado nos EUA, mas não na Europa, até o momento da redação deste livro, para uma única indicação, a HF homozigótica. É um oligonucleotídio antissenso complementar à região do mRNA, que codifica a apoB-100 que, por sua vez, inibe a síntese de apoB-100 e de LDL. Modificações químicas (ver Capítulo 5) conferem ao mipomerseno resistência à degradação por nucleases, permitindo que seja administrado 1 vez/semana, como adjunto de outro tratamento para a HF homozigótica. Este se acumula no fígado, que é o local da sua ação, mas

também da sua toxicidade – a hepatotoxicidade é um problema grave que limita a sua utilização, requerendo monitoramento cuidadoso. Outros efeitos adversos incluem sintomas gripais e edema.

LOMITAPIDA

A **lomitapida** também foi recentemente aprovada como adjunto de outro tratamento para a HF homozigótica. É uma pequena molécula inibidora da MTP. A MTP tem um papel-chave na montagem e liberação na circulação de lipoproteínas que contêm apoB, e a inibição dessa proteína reduz significativamente os níveis de lipídios no sangue. Esta ação contrasta com outros fármacos que diminuem os lipídios, mas que atuam principalmente por meio do aumento da captura de LDL em vez da redução da secreção hepática de lipoproteína. A lomitapida é administrada por via oral 1 vez/dia, e a dose é individualizada de acordo com a forma como é tolerada. Distúrbios gastrintestinais são comuns.

Fármacos na dislipidemia 

Os principais fármacos usados em pacientes com dislipidemias são:

- Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., **sinvastatina**): inibem a síntese de colesterol, por aumento da expressão de receptores para LDL nos hepatócitos e, consequentemente, aumento da captação do LDL-C hepático. Reduzem eventos cardiovasculares e prolongam a vida em indivíduos de risco. Na clínica, compõem a classe de fármacos mais importantes usados no tratamento de dislipidemias. Os efeitos adversos incluem mialgias (raramente, lesão muscular grave) e elevação das enzimas hepáticas
- Fibratos (p. ex., **genfibrozila**): ativam os receptores PPARα, aumentam a atividade da lipoproteína lipase, diminuem a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade e aumentam a depuração de LDL-C pelo fígado. Reduzem acentuadamente os triglicerídios no sangue e aumentam discretamente o colesterol com lipoproteína de alta densidade. Os efeitos adversos incluem lesão muscular
- Agentes que interferem na absorção de colesterol, geralmente em associação com dieta mais estatina:
  - **Ezetimiba**
  - Alimentos enriquecidos com estanóis
  - Resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., colestiramina, colesevelam)
- Derivados de óleo de peixe – etil ésteres de ácidos ômega-3
- **Mipomerseno**, **lomitapida**, **alirocumabe** e **evolocumabe** são utilizados como adjuntos no tratamento de pacientes com a rara forma homozigótica de hipercolestrolemia familiar.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Aterosclerose e dislipidemia

Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232, 34–47. (*Clássico dos ganhadores do Prêmio Nobel; ver Goldstein J.L., Brown M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 343: 425-430*)

Durrington, P.N., 2007. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management, third ed. Hodder Arnold, London. (*Livro especializado de muito fácil compreensão*)

Hall, S.H., 2013. Genetics: a gene of rare effect. Nature 496, 152–155. (*Novo artigo que descreve a história da PCSK9 como exemplo de um novo paradigma para a investigação translacional*)

Ross, R., 1999. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115–126.

Stein, O., Stein, Y., 2005. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. Atherosclerosis 178, 217–230. (*Proteínas de transferência de lipídios – ACAT, CETP, LCAT e PLTP – e o potencial terapêutico de suas modulações*)

Estatinas

Hague, W., Emberson, J., Ridker, P.M., 2001. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute events. N. Engl. J. Med. 344, 1959–1965. (*As estatinas podem ser eficazes na prevenção de eventos coronarianos em indivíduos com concentrações indetectáveis de lipídios no soro, mas com proteína C reativa elevada, um marcador de inflamação e fator de risco para doença coronariana*)

Liao, J.K., Laufs, U., 2005. Pleiotropic effects of statins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 89–118. (*"Muitos efeitos pleiotrópicos são mediados pela inibição de isoprenoides, que servem como ligações lipídicas para as moléculas de sinalização intracelular. Em particular, a inibição de pequenas proteínas de ligação ao GTP, Rho, Ras, e Rac, cuja localização na membrana e função dependem de isoprenilação, pode ter um papel importante na mediação dos efeitos pleiotrópicos das estatinas"*)

Merx, M.W., Liehn, E.A., Graf, J., et al., 2005. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. Circulation 112, 117–124. (*As estatinas oferecem potencial para o tratamento eficaz contra a sepse*)

Van Doren, M., Broihier, H.T., Moore, L.A., et al., 1998. HMG-CoA reductase guides migrating primordial germ cells. Nature 396, 466–469. (*A expressão regulada da HMG-CoA redutase fornece um guia espacial para a migração de células germinativas primordiais*)

Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., et al., 2001. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease.

Circulation 103, 2885–2890. (*Pode participar do reparo após lesão isquêmica*)

Outras terapias

Ácido nicotínico

Canner, P.L., Furberg, C.D., Terrin, M.L., et al., 2005. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am. J. Cardiol. 95, 254–257. (*O Coronary Drug Project, realizado entre 1966 e 1974, foi um teste randomizado, duplo-cego e com controle de placebo em 8.341 homens com infarto agudo do miocárdio prévio; o ácido nicotínico reduziu significativamente a mortalidade ao longo dos 6,2 anos de tratamento, além de mais 9 anos de acompanhamento após o teste*)

HPS2-THRIVE Collaborative Group, 2013. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur. Heart J. 34, 1279–1291.

Fibratos

Bloomfield Rubins, H., Davenport, J., Babikian, V., et al., 2001. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Circulation 103, 2828–2833. (*Evidência de que o aumento do HDL reduz o AVE*)

Gervois, P., Torra, I.P., Fruchart, J.C., et al., 2000. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. Clin. Chem. Lab. Med. 38, 3–11. (*Revisão*)

Óleo de peixe

GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico), 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 354, 447–455. (*11.324 pacientes sobreviventes de infarto agudo do miocárdio foram aleatoriamente designados a suplementos de* ω*-3 PUFA, 1 g por dia, vitamina E, ambos, ou nenhum por 3,5 anos. O desfecho primário foi óbito, infarto agudo do miocárdio não fatal e derrame combinado. A suplementação dietética com* ω*-3 PUFA levou a um benefício, clínica e estatisticamente, significativo. A vitamina E não demonstrou benefícios*)

Ezetimiba

Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A.O., et al., 2005. Ezetimibe – a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin. Pharmacokinet. 44, 467–494.

Lomitapida

Cuchel, M., Meagher, E.A., du Toit Theron, H., et al., 2013. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 381, 40–46. (*Ver também o editorial que o acompanha: Raal, F.J., pp. 7-8.*)

Mipomerseno

Merki, E., Graham, M.J., Mullick, A.E., 2008. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. Circulation 118, 743–753.

Terapias em potencial

de Medina, P., Payrá, B.L., Bernad, J., et al., 2004. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 308, 1542–1548. (*Modelagem molecular revela similaridade entre o tamoxifeno e o inibidor de ACAT*)

Ikenaga, M., Higaki, Y., Saku, K., 2016. High-density lipoprotein mimetics: a therapeutic tool for atherosclerotic diseases. J. Atheroscler. Thromb. 23, 385–394. (*Os tratamentos para o HDL que incluem a apolipoproteína (Apo) A-IMilano reconstituída, os peptídios miméticos ApoA-I ou a ApoA-I inteira são altamente eficazes nos modelos animais. O peptídio mimético Apo A-I FAMP aumenta a função do HDL sem elevar o HDL-colesterol*)

[1] O termo dislipidemia é preferível a hiperlipidemia, visto que a baixa concentração plasmática de colesterol-lipoproteína de alta densidade é tida como deletéria e constitui um alvo terapêutico.

[2] PCSK9 refere-se à pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9.

[3] À medida que aprendemos a lidar com a expressão genética, mesmo quando isso parece uma banalidade, pode demonstrar-se menos imutável do que se pensava (ver Capítulo 5 e adiante, p. 317).

[4] A **cerivastatina** é uma estatina potente, inicialmente recomendada em dose relativamente alta, e que foi retirada do mercado em função de rabdomiólise que ocorria particularmente em pacientes tratados com genfibrozila – discutida mais adiante neste capítulo.

[5] ”PPAR” significa *peroxisome proliferator-activated receptors* (receptores ativados por proliferador de peroxissomos) – nem pergunte! (Os peroxissomos são organelas ausentes em células humanas; portanto, há aqui um problema de nomenclatura). As tiazolidinedionas, empregadas no tratamento do diabetes, atuam em receptores PPARγ, que são correlatos; ver Capítulo 31.

[6] Por vários motivos, inclusive tendência a permanecer imóvel durante períodos prolongados com convulsões generalizadas subsequentes, e *delirium tremens*.

Hemostasia e Trombose 25

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo resume as principais características da coagulação sanguínea, da função plaquetária e da fibrinólise. Esses processos fazem parte da hemostasia e da trombose e constituem as bases para a compreensão das doenças hemorrágicas (p. ex., hemofilia) e trombóticas, tanto arteriais (p. ex., acidente vascular encefálico [AVE] trombótico, infarto agudo do miocárdio [IAM]) como venosas (p. ex., trombose venosa profunda [TVP], embolismo pulmonar [EP]). Em virtude da prevalência de doença trombótica, é dada ênfase a anticoagulantes, fármacos antiplaquetários e fibrinolíticos, que são especialmente importantes.

INTRODU3ГO

A hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesionados e é essencial à vida. Um ferimento causa vasoconstrição, acompanhada de:

- Adesão e ativação de plaquetas
- Formação de fibrina.

A ativação de plaquetas leva à formação de um tampão hemostático, que interrompe o sangramento e, em seguida, é reforçado pela fibrina. A

importância relativa de cada processo depende do tipo de vaso (arterial, venoso ou capilar) que foi lesionado.

A trombose é a formação patológica de um tampão “hemostático” dentro da vasculatura na ausência de sangramento (“hemostasia no local errado”). Há cerca de um século, Rudolf Virchow definiu três fatores predisponentes – a “tríade de Virchow”: *lesão da parede vascular* – por exemplo, quando uma placa ateromatosa se rompe ou sofre erosão; *alteração do fluxo arterial* – por exemplo, na aurícula atrial esquerda durante a fibrilação atrial, ou nas veias dos membros inferiores ao sentar erradamente após uma longa caminhada; e *coagulabilidade anormal* do sangue – como ocorre, por exemplo, nos últimos estágios de gravidez ou durante o tratamento com alguns anticoncepcionais orais (ver Capítulo 36). O aumento da coagulabilidade pode ser hereditário e, nesses casos, é denominado *trombofilia*. Um *trombo*, que se forma *in vivo*, deve ser diferenciado de um *coágulo*, que se forma no sangue *in vitro* (p. ex., em um tubo de vidro). Os coágulos são amorfos e consistem em uma trama difusa de fibrina na qual os eritrócitos e leucócitos são aprisionados indiscriminadamente. Por outro lado, trombos venosos e arteriais apresentam características distintas.

Um *trombo arterial* (Figura 25.1) é composto pelo trombo branco, que consiste, principalmente, em plaquetas em uma trama de fibrina. Geralmente ele está associado à aterosclerose e pode interromper o fluxo sanguíneo, causando isquemia ou morte do tecido (infarto) a distância. O trombo venoso é composto de um “trombo vermelho” e consiste em uma cabeça branca pequena e uma cauda longa vermelha, de consistência semelhante à gelatina, com composição parecida à do coágulo sanguíneo, que se projeta ao longo do fluxo. O trombo pode soltar-se do local a que está aderido e flutuar pela circulação, formando um êmbolo; os êmbolos venosos geralmente se alojam na artéria pulmonar (“embolismo pulmonar”), enquanto os trombos provenientes do lado esquerdo do coração ou da artéria carótida geralmente se alojam em uma artéria, no cérebro ou em outros órgãos, causando morte, AVE ou outra grave consequência.

O tratamento farmacológico para promover a hemostasia (p. ex., fármacos antifibrinolíticos e hemostáticos; ver p. 333) é indicado quando houver um defeito no processo essencial (p. ex., fatores de coagulação defeituosos ou em falta na hemofilia ou após terapia anticoagulante excessiva), ou quando se tornar difícil controlar a hemorragia após cirurgia

ou na menorragia (períodos menstruais intensos). O tratamento farmacológico para tratar ou prevenir a trombose ou o tromboembolismo é usado com frequência, pois tais doenças são comuns e, além disso, graves. Os fármacos afetam a hemostasia e a trombose de três formas distintas, ao influenciar:

- A coagulação sanguínea (formação de fibrina)
- A função plaquetária
- A remoção da fibrina (fibrinólise).

COAGULA3ГO SANGUHNEA

CASCATA DA COAGULA3ГO

A coagulação sanguínea é a conversão de sangue líquido em coágulo. O evento principal é a conversão de *fibrinogênio* solúvel em fibras insolúveis de *fibrina* por ação da trombina, o último passo de uma complexa cascata enzimática. Os componentes (chamados fatores) estão presentes no sangue como precursores inativos (zimogênios) de enzimas proteolíticas e cofatores. Estes são ativados por proteólise, sendo as formas "ativas" designadas pelo sufixo "a". Os fatores XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (IIa) são todos serino-proteases. A ativação de pequenas quantidades de cada fator catalisa a formação de quantidades maiores do fator seguinte, que catalisa a formação de quantidades ainda maiores do próximo, e, assim, sucessivamente; consequentemente, a cascata funciona como um mecanismo de amplificação.[1] Como é de se esperar, essa cascata enzimática em aceleração precisa ser controlada por inibidores, caso contrário, todo o sangue no corpo se solidificaria dentro de minutos após o início do processo hemostático. Um dos fatores mais importantes é a *antitrombina III*, que neutraliza todas as serino-proteases da cascata. O endotélio vascular também limita a extensão do trombo ativamente (pp. 321-322).

Duas vias principais de formação de fibrina foram descritas tradicionalmente (chamadas de "intrínseca" – porque todos os componentes estão presentes no sangue – e a outra de "extrínseca" – porque alguns componentes vêm de fora do sangue). A via intrínseca ou via "de contato" é ativada quando o sangue extravasado entra em contato com uma superfície

artificial como o vidro, mas fisiologicamente o sistema funciona como uma única *via in vivo* (Figura 25.2). O dano no tecido expõe o sangue ao *fator tecidual*, iniciando o processo e levando à produção de uma pequena quantidade de trombina. Esta atua por intermédio de inúmeros mecanismos de retroalimentação positiva (sobre Va, VIIIa e plaquetas) que amplificam e propagam o processo com a produção de mais trombina.

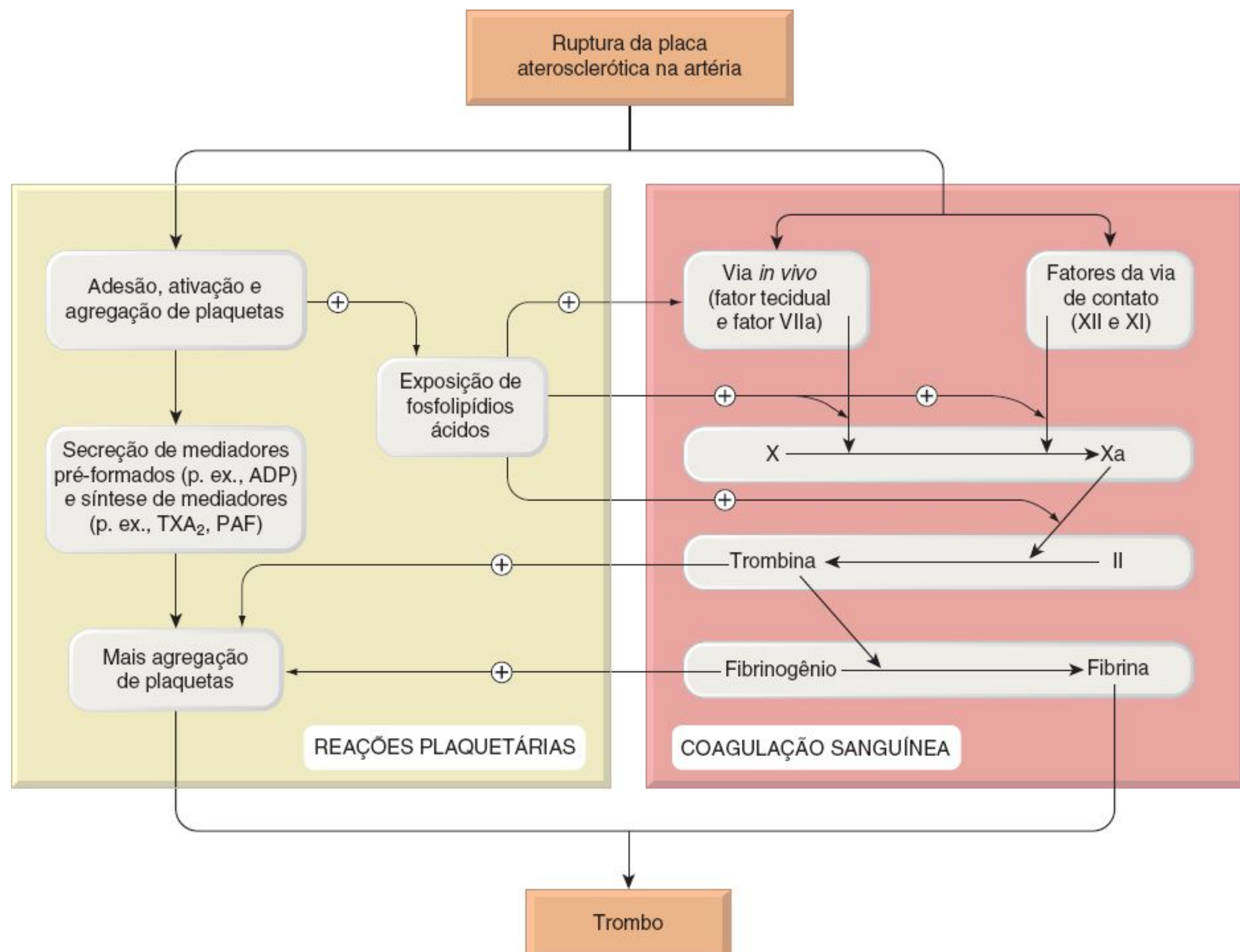


Figura 25.1 **Principais eventos na formação do trombo arterial.** A exposição de fosfolipídios ácidos durante a ativação de plaquetas fornece uma superfície sobre a qual os fatores IXa e VIIa interagem com o fator X; o fator Xa, então, interage com o fator II, conforme ilustrado com mais detalhes na Figura 25.4. A ativação do fator XII também inicia a via fibrinolítica, que é mostrada na Figura 25.10. (Uma série similar de eventos ocorre quando há lesão vascular, levando à hemostasia.) *PAF*, fator ativador de plaquetas; *TXA_2*, tromboxano A_2.

▼ O “fator tecidual” é o receptor celular para o fator VII, que, na presença de Ca^{2+}, sofre uma transição do local ativo. Isso resulta na ativação autocatalítica rápida de fator VII em VIIa. O complexo fator tecidual-VIIa ativa o fator IX e o fator X. Fosfolipídios ácidos funcionam como *catalisadores de superfície*. Eles se tornam disponíveis durante a ativação de plaquetas, que expõe fosfolipídios ácidos (especialmente a fosfatidilserina) na face externa da membrana plaquetária, e estes ativam vários fatores de coagulação, justapondo-os intimamente na forma de complexos funcionais. As plaquetas também contribuem por meio da secreção de fatores de coagulação, como o fator Va e o fibrinogênio. A coagulação é sustentada pela geração de mais fator Xa pelo complexo IXa-VIIIa-Ca^{2+}-fosfolipídio. Isso é necessário porque o complexo fator tecidual-VIIa é rapidamente inativado no plasma pelo inibidor da via do fator tecidual e pela antitrombina III. O fator Xa, em presença de Ca^{2+}, fosfolipídio e fator Va, ativa a protrombina em trombina, a principal enzima da cascata. A via de *contato* (intrínseca) começa quando o fator XII (fator de Hageman) adere a uma superfície de carga negativa e converge com a via *in vivo* no estágio da ativação do fator X (ver Figura 25.2). A parte proximal dessa via não é crucial para a coagulação *in vivo*.[2] As duas vias não estão inteiramente separadas mesmo antes de convergirem, e várias alças de retroalimentação positiva promovem a coagulação.

Papel da trombina

A trombina (fator IIa) cliva o fibrinogênio, produzindo fragmentos que se polimerizam para formar fibrina. Ela também ativa o fator XIII, uma *fibrinoligase* que fortalece as ligações fibrina-fibrina, de modo a estabilizar o coágulo. Além da coagulação, a trombina também promove agregação de plaquetas, estimula a proliferação celular e modula a contração de músculo

liso. Paradoxalmente, pode inibir, assim como promover, a coagulação (pp. 321-322). Os efeitos da trombina sobre as plaquetas e o músculo liso são iniciados pela interação com receptores ativados por protease (RAP; ver Capítulo 3) específicos, que pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. Os RAP iniciam respostas celulares que contribuem não apenas para a hemostasia e a trombose, mas também para a inflamação e, talvez, a angiogênese. O mecanismo de transdução do sinal não é usual: a ativação do receptor requer clivagem pela trombina do domínio N-terminal extracelular do receptor, revelando uma nova sequência N-terminal que atua como um "agonista aprisionado" (ver Figura 3.7).

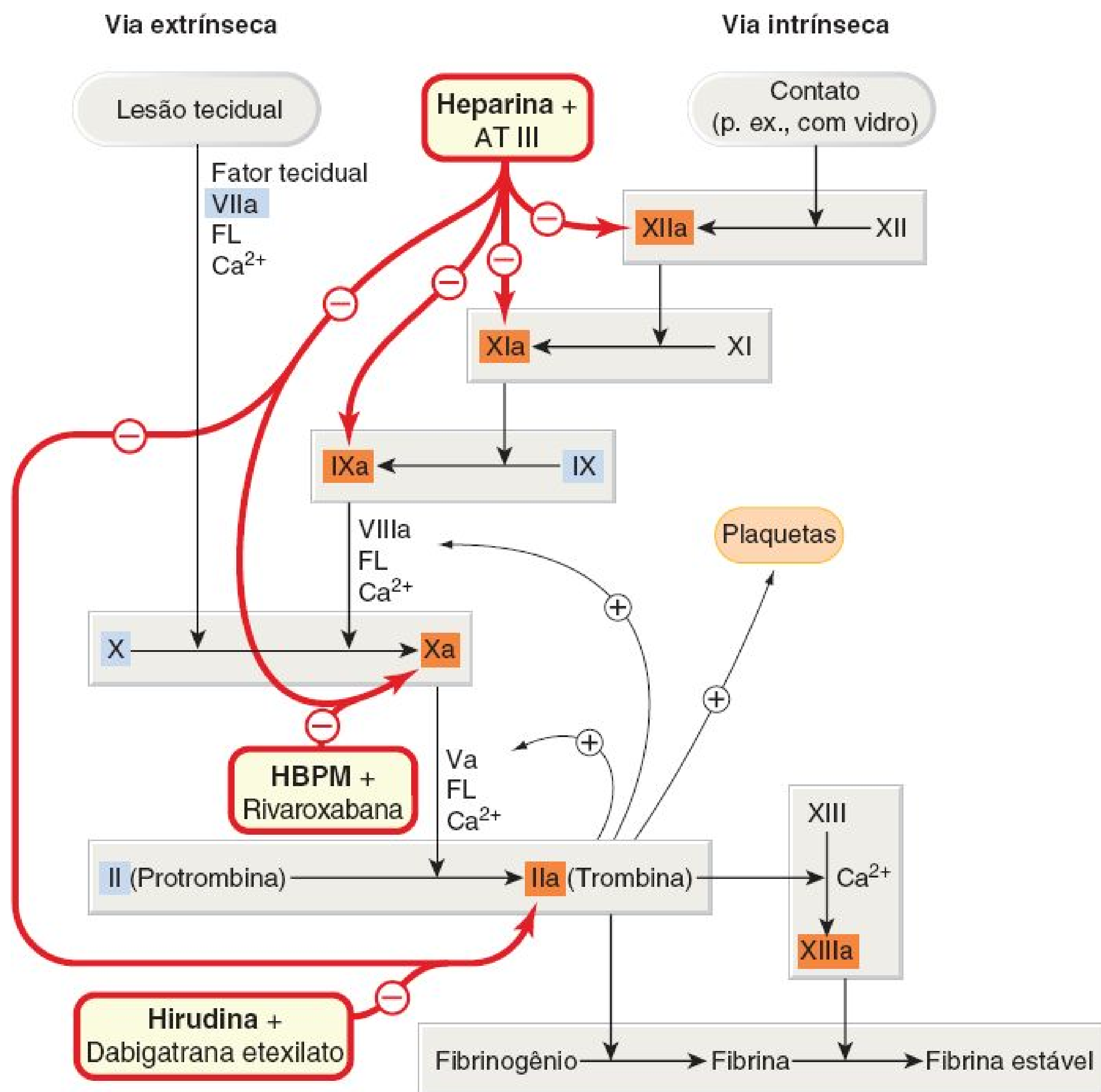


Figura 25.2 **Cascata da coagulação: locais de ação dos fármacos anticoagulantes.** Os anticoagulantes orais interferem na γ-carboxilação pós-translacional dos fatores II, VII, IX e X (*mostrados nos quadros azuis*); ver Figura 25.4. As heparinas ativam a antitrombina III. *AT III*, antitrombina III; *HBPM*, heparinas de baixo peso molecular; *FL*, fosfolipídio carregado negativamente fornecido pelas plaquetas ativadas.

Hemostasia e trombose 

- Hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesionados e é essencial à sobrevivência. Os fenômenos principais são:
  - Adesão e ativação de plaquetas
  - Coagulação sanguínea (formação de fibrina)
- A trombose é uma condição patológica resultante da inadequada ativação dos mecanismos hemostáticos:
  - A trombose venosa geralmente está associada à estase sanguínea; um trombo venoso tem um pequeno componente de plaquetas e um grande componente de fibrina
  - A trombose arterial geralmente está associada à aterosclerose, e o trombo contém um grande componente plaquetário
- Uma porção do trombo pode destacar-se, viajar na forma de um êmbolo e alojar-se a distância, causando isquemia e/ou infarto.

ENDOTÉLIO VASCULAR NA HEMOSTASIA E NA TROMBOSE

O endotélio vascular, o continente do sangue circulante, pode mudar focalmente de uma estrutura não trombogênica para uma trombogênica em resposta a diferentes necessidades. Normalmente, ele fornece uma superfície não trombogênica em virtude do *heparan sulfato* da membrana, um glicosaminoglicano relacionado à heparina que é um cofator da antitrombina III, tal como a heparina. O endotélio, portanto, desempenha papel essencial na prevenção da ativação de plaquetas intravasculares e na coagulação. Entretanto, também tem papel ativo na hemostasia, por meio da síntese e do armazenamento de vários componentes hemostáticos essenciais; o fator de von Willebrand,[3] o fator tecidual e o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI; do inglês, *plasminogen activator inhibitor*)-1 são particularmente importantes. O PAI-1 é secretado em resposta à *angiotensina IV*, cujos receptores se encontram nas células endoteliais, como um elo entre o sistema renina-angiotensina (ver Capítulo 23) e a trombose. Esses fatores pró-

trombóticos estão envolvidos, respectivamente, na adesão de plaquetas e na coagulação e estabilização do coágulo. Entretanto, o endotélio também está implicado na limitação do trombo. Nesse contexto, ele produz prostaglandina (PG) I_2 (prostaciclina; ver Capítulo 18) e óxido nítrico (NO; ver Capítulo 21); converte o ADP, que causa agregação plaquetária, em adenosina, que a inibe (ver Capítulo 17); sintetiza o *ativador de plasminogênio tecidual* (tPA; ver pp. 330-333); e expressa a *trombomodulina*, um receptor para a trombina. Após a combinação com a trombomodulina, a trombina ativa um anticoagulante, a *proteína C*. A proteína C ativada, auxiliada por seu cofator, a proteína S, inativa os fatores Va e VIIa. Esse mecanismo é considerado importante fisiologicamente, porque uma mutação de ocorrência natural do gene que codifica para o fator V (fator V de Leiden), que confere resistência à proteína C ativada, resulta na forma reconhecidamente mais comum de trombofilia hereditária.

Endotoxinas e várias citocinas, inclusive o fator de necrose tumoral, alteram o equilíbrio das funções endoteliais pró-trombóticas e antitrombóticas em direção à trombose pela perda de heparan (ver anteriormente) e aumentam a expressão de fator tecidual, além de comprometer a função do NO. Se outros mecanismos limitadores da coagulação também estiverem ausentes ou exauridos, pode resultar uma *coagulação intravascular disseminada*. Trata-se de uma complicação grave da sepse e de certas neoplasias, e o tratamento principal é a correção da doença de base.

Coagulação sanguínea (formação de fibrina) 

O sistema da coagulação consiste em uma cascata de enzimas proteolíticas e cofatores.

- Precursores inativos são ativados em série, cada um originando mais quantidade do fator seguinte
- A última enzima, a trombina, derivada da protrombina (II), converte o fibrinogênio solúvel (I) em uma trama de fibrina insolúvel na qual as células sanguíneas são aprisionadas, formando o coágulo
- Existem duas vias na cascata:
  - Via *in vivo* (extrínseca)
  - Via de contato (intrínseca)
- Ambas as vias resultam na ativação do fator X para Xa, o qual então converte a protrombina em trombina
- Íons cálcio e fosfolipídios (FL) carregados negativamente são essenciais para três etapas, que são as ações do:
  - Fator IXa sobre o X
  - Fator VIIa sobre o X
  - Fator Xa sobre o II
- O FL é fornecido pelas plaquetas ativadas que aderem à parede do vaso lesionado
- Alguns fatores promovem coagulação por meio da ligação a FL e a um fator serino-protease; por exemplo, o fator Va na ativação do II pelo Xa, ou o fator VIIIa na ativação do X pelo IXa
- A coagulação sanguínea é controlada por:
  - Inibidores enzimáticos (p. ex., antitrombina III)
  - Fibrinólise.

FБRMACOS QUE ATUAM NA CASCATA DA COAGULAЗГO

São os fármacos utilizados para modificar a cascata, seja quando existe defeito na coagulação ou quando há coagulação indesejada.

DEFEITOS DA COAGULA3ГO

As deficiências geneticamente determinadas de fatores de coagulação não são comuns. Temos como exemplo a hemofilia clássica, causada pela ausência do fator VIII, e uma forma ainda mais rara de hemofilia (hemofilia B ou doença de Christmas) causada pela ausência do fator IX (também chamado fator de Christmas). A reposição intravenosa de fatores é feita por especialistas para prevenir ou limitar a hemorragia nesses pacientes. Alguns pacientes desenvolvem inibidores de fatores, e o seu controle é particularmente exigente (p. ex., pela indução de tolerância imune, Capítulo 7). Os derivados de plasma concentrados estão dando lugar às proteínas recombinantes puras (p. ex., dos fatores VIII e IX; o fator II recombinante está em desenvolvimento) – essa é uma área que está evoluindo rapidamente. Também está disponível uma forma humana de fator VIIa recombinante para hemorragias em pacientes com doenças hemorrágicas graves, mas pode causar coagulação intravascular.

Os defeitos adquiridos da coagulação são mais comuns do que os hereditários. As causas compreendem doença hepática, deficiência de vitamina K (universal em recém-nascidos) e excesso de terapia anticoagulante oral, cada qual podendo necessitar de tratamento com vitamina K.

Vitamina K

A vitamina K (de *Koagulation*, em alemão) é uma vitamina lipossolúvel (Figura 25.3) que ocorre naturalmente em vegetais (vitamina K_1) e como uma série de menaquinonas bacterianas (vitamina K_2) formadas no intestino (ver revisão em Shearer e Newman, 2008). É essencial para a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Estes são glicoproteínas com diversos resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico (Gla). A interação dos fatores Xa e protrombina (fator II) com o Ca^{2+} e os fosfolipídios é mostrada na Figura 25.4. A γ-carboxilação ocorre após a síntese da cadeia de aminoácido, e a enzima carboxilase requer menos vitamina K como cofator (Figura 25.5). A

ligação não ocorre na ausência de γ-carboxilação. Considerações semelhantes aplicam-se à ativação proteolítica do fator X pelo IXa e pelo VIIa (ver Figura 25.2).

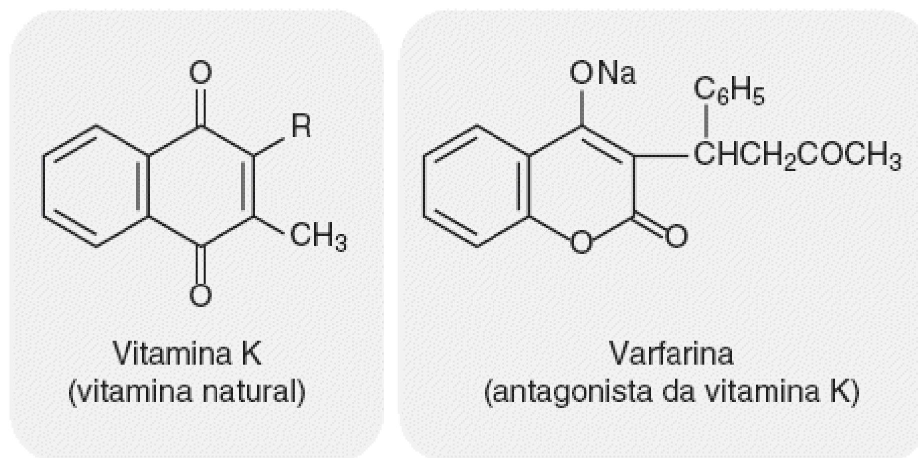


Figura 25.3 **Vitamina K e varfarina.** A varfarina, um antagonista da vitamina K, é um anticoagulante oral. Ela compete com a vitamina K (observe a semelhança das suas estruturas) pela enzima redutase (VKORC1) que ativa a vitamina K e é o alvo de sua ação (ver Figura 25.5).

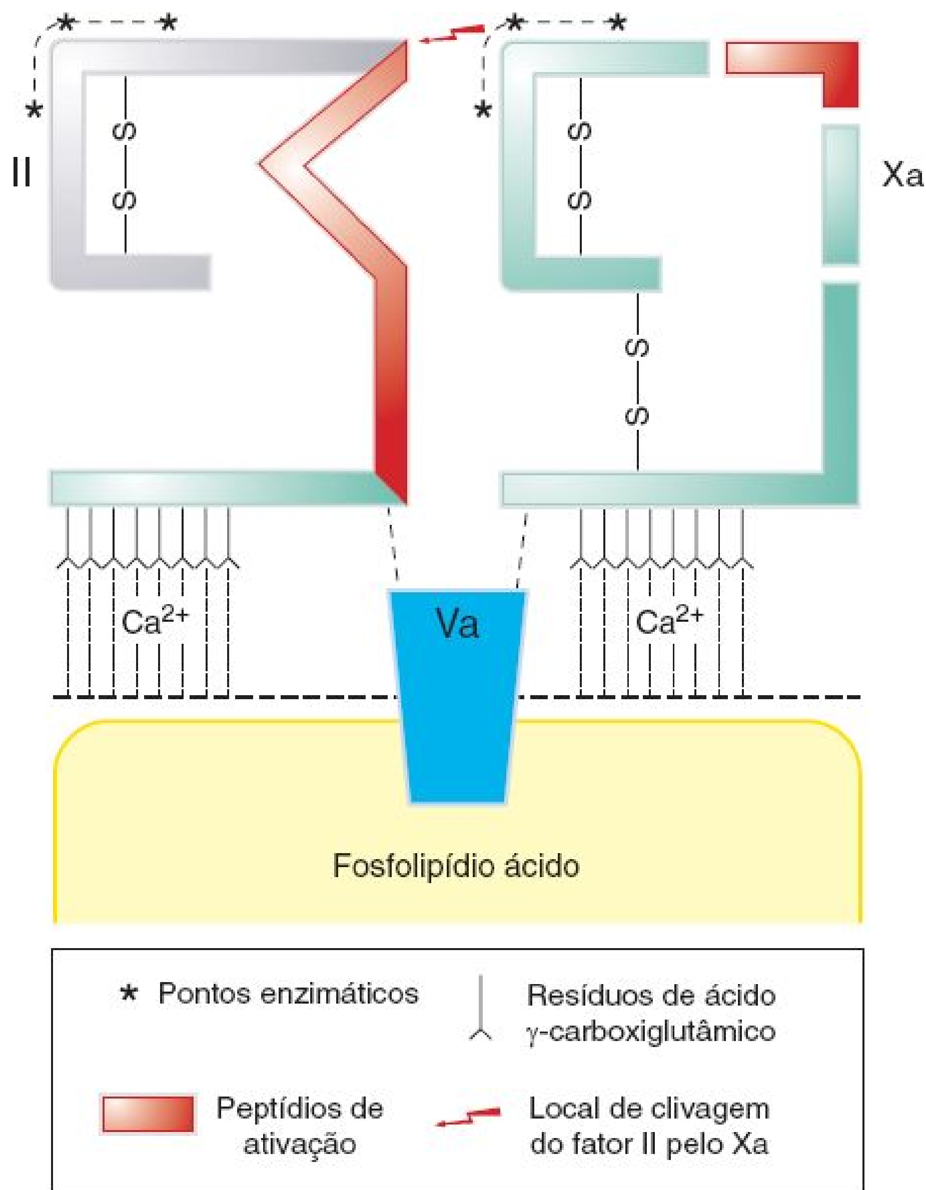


Figura 25.4 **Ativação da protrombina (fator II) pelo fator Xa.** O complexo do fator Va com uma superfície de fosfolipídios carregados negativamente (fornecida pelas plaquetas agregadas) forma um ponto de ligação para o fator Xa e a protrombina (II), que têm cadeias peptídicas (*mostradas esquematicamente*) semelhantes entre si. As plaquetas servem, assim, como um foco de localização para o processo. Os íons cálcio são essenciais para a ligação. O fator Xa ativa a protrombina, liberando a trombina (*mostrada em cinza*). (Modificada de Jackson, C.M., 1978. Br. J. Haematol. 39, 1.)

Existem algumas outras proteínas Gla dependentes de vitamina K, inclusive as proteínas C e S e a osteocalcina no osso.

■ Administraзro e aspectos farmacocinйticos

A vitamina K1 natural (**fitomenadiona**) pode ser administrada por via oral ou parenteral. Se administrada por via oral, ela requer sais biliares para ser absorvida, e isso ocorre por meio de um processo saturável dependente de energia na porção proximal do intestino delgado. Também está disponível uma preparação sintética, o **fosfato sódico de menadiol**, que é hidrossolúvel e não requer sais biliares para ser absorvido. Esse composto sintético demora mais para agir do que a fitomenadiona. O estoque de vitamina K no organismo é muito pequeno. Ela é metabolizada a substâncias mais polares, que são eliminadas na urina e na bile.

Os usos clínicos da vitamina K estão resumidos no boxe clínico.

TROMBOSE

A doença trombótica e tromboembólica é comum e tem consequências graves como IAM, AVE, TVP e EP. Os principais fármacos utilizados para os trombos arteriais “brancos” ricos em plaquetas são os fármacos antiplaquetários e os fibrinolíticos, que serão comentados adiante. Os principais fármacos usados para prevenir ou tratar os trombos venosos “vermelhos” são:

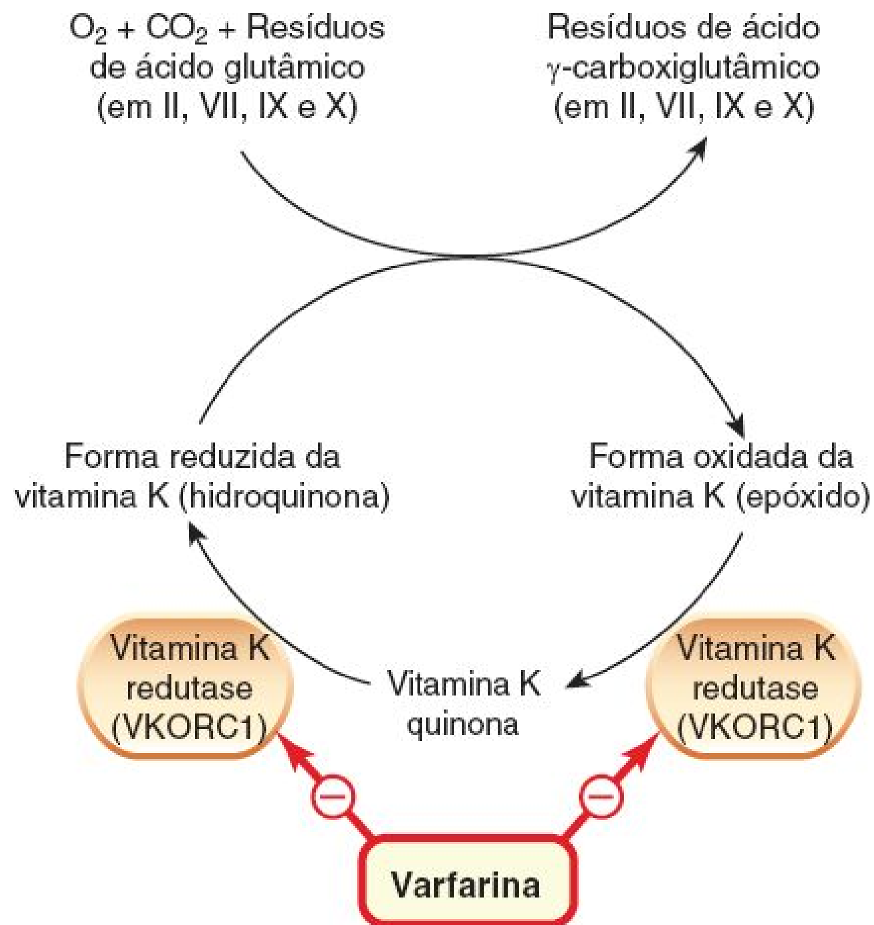


Figura 25.5 **Mecanismo da vitamina K e da varfarina.** Após a síntese das cadeias peptídicas dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, a vitamina K reduzida (a hidroquinona) atua como um cofator na conversão de ácido glutâmico em ácido γ-carboxiglutâmico. Durante essa reação, a forma reduzida da vitamina K é convertida em epóxido que, por sua vez, é reduzido para quinona e, então, para hidroquinona pela enzima vitamina K redutase (VKORC1), o local de ação de varfarina.

Usos clínicos da vitamina K 

- Tratamento e/ou prevenção de sangramento:
  - Por tratamento excessivo com anticoagulante oral (p. ex., pela **varfarina**)
  - Em bebês: para prevenir a *doença hemorrágica do recém-nascido*
- Para deficiências de vitamina K em adultos:
  - *Espru, doença celíaca, esteatorreia*
  - Ausência de bile (p. ex., na *icterícia obstrutiva*)

- Anticoagulantes injetáveis (**heparina** e novos inibidores de trombina)
- Anticoagulantes orais (**varfarina** e compostos correlatos; inibidores da trombina ativos por via oral).

As heparinas e os inibidores da trombina têm ação imediata, enquanto a varfarina e os outros antagonistas da vitamina K levam vários dias para exercer seu efeito. Consequentemente, se for usada varfarina para tratamento de pacientes com TVP, administra-se também um agente que atue imediatamente até que o efeito da varfarina se estabeleça.

Heparina (incluindo as heparinas de baixo peso molecular)

A heparina foi descoberta em 1916 por um estudante do segundo ano de medicina do Johns Hopkins Hospital. Ele procurava extrair substâncias tromboplásticas (p. ex., coagulantes) de vários tecidos durante um projeto de férias, mas, em vez disso, encontrou uma potente atividade anticoagulante.[4] Essa substância foi denominada heparina, porque foi extraída inicialmente do fígado.

A heparina não é uma substância única, mas sim uma família de glicosaminoglicanos sulfatados (mucopolissacarídios). Ela está presente, junto com a histamina, nos grânulos dos mastócitos. As preparações comerciais são extraídas de pulmão bovino ou intestino suíno e, como as

preparações apresentam diferentes potências, são analisadas biologicamente contra um padrão internacional comum: assim, as doses são especificadas em unidades de atividade, e não em unidades de massa.

Os fragmentos de heparina (p. ex., **enoxaparina**, **dalteparina**) ou um pentassacarídio sintético (**fondaparinux**), denominados heparinas de baixo peso molecular (HBPM), têm uma ação mais longa do que a heparina não fracionada e são geralmente preferidos, sendo a não fracionada reservada para situações especiais, como pacientes com insuficiência renal para os quais as HBPM estão contraindicadas.

■ Mecanismo de ação

A heparina inibe a coagulação, tanto *in vivo* como *in vitro*, por meio da ativação da antitrombina III. A antitrombina III inibe a trombina e outras serino-proteases por ligação ao local ativo. A heparina modifica esta interação ligando-se à antitrombina III, por uma sequência pentassacarídica peculiar, alterando sua conformação e aumentando sua afinidade por serino-proteases.

Para inibir a trombina, é necessário que a heparina se ligue tanto à enzima como à antitrombina III; para inibir o fator Xa, é necessário apenas que a heparina se ligue à antitrombina III (Figura 25.6). A deficiência de antitrombina III é muito rara, mas pode causar trombofilia e resistência ao tratamento com heparina.

As HBPM potencializam a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, mas não sua ação sobre a trombina, porque as moléculas são pequenas demais para se ligarem à enzima e ao inibidor simultaneamente, o que é essencial para a inibição da trombina, mas não para inibição do fator Xa (ver Figura 25.6)

■ Administração e aspectos farmacocinéticos

Em virtude de sua carga e alto peso molecular, a heparina não é absorvida no intestino, sendo administrada, portanto, IV ou subcutânea (injeções intramusculares causariam hematomas).

▼ Após a injeção intravenosa de uma dose em bolo, ocorre uma fase de eliminação rápida seguida de desaparecimento mais

gradual, causado tanto por processos saturáveis (envolvendo a ligação a pontos nas células endoteliais e em macrófagos) quanto por processos não saturáveis mais lentos, como por excreção renal. Como resultado, assim que a dose excede a concentração de saturação, uma proporção maior é submetida a esses processos mais lentos e a meia-vida aparente aumenta com o aumento da dose (cinética de saturação; ver Capítulo 11).

A heparina age imediatamente após a administração intravenosa, mas seu início de ação demora até 60 min quando é administrada por via subcutânea. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40 a 90 min. Em situações de urgência, portanto, é comum iniciar-se o tratamento com uma dose intravenosa em bolo, seguida de infusão a velocidade constante. Mede-se o *tempo de tromboplastina parcial ativada* (TTPA), ou outro teste de coagulação *in vitro*, e a dose de heparina é então ajustada para atingir um valor dentro de uma faixa-alvo (p. ex., 1,5 a 2,5 vezes o controle).

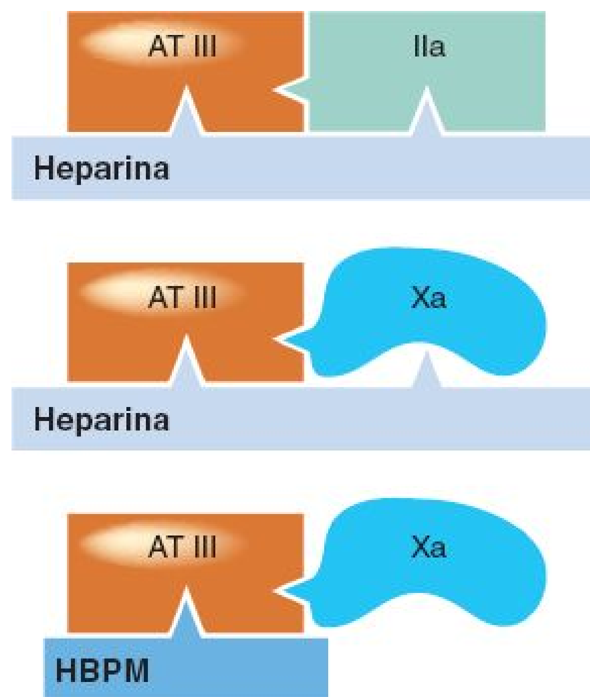


Figura 25.6 **Ação das heparinas.** O esquema mostra as interações das heparinas, antitrombina III (AT III) e fatores da coagulação. Para aumentar a inativação da trombina (IIa) pela AT III, a heparina precisa interagir com ambas as substâncias (*acima*); no entanto, para acelerar seu efeito sobre o fator Xa,

ela precisa interagir apenas com a AT III (*ao centro*). As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) aumentam a ação da AT III sobre o fator Xa (*abaixo*), mas não conseguem aumentar a ação da AT III sobre a trombina, porque não conseguem ligar-se a ambas simultaneamente.

As HBPM são administradas por via subcutânea. Elas apresentam meia-vida de eliminação mais longa do que a heparina não fracionada, e isso independe da dose (cinética de primeira ordem); logo, os efeitos são mais previsíveis e o intervalo entre as doses, maior (1 a 2 vezes/dia). As HBPM não prolongam o TTPA. Diferentemente da heparina não fracionada, o efeito de uma dose-padrão é suficientemente previsível, de modo que não é necessário monitoramento de rotina. Elas são eliminadas principalmente por via renal e é preferível usar a heparina não fracionada na insuficiência renal; no entanto, com essa exceção, as HBPM são pelo menos tão seguras e eficazes quanto a heparina não fracionada e são mais fáceis de usar, visto que os pacientes podem ser orientados sobre como aplicá-las em casa e geralmente não há necessidade de exames de sangue e ajustes de dose.

■ Efeitos adversos

Hemorragia. O principal efeito indesejado é a hemorragia, que é tratada interrompendo-se o tratamento e, se necessário, administrando-se **sulfato de protamina**. Este antagonista da heparina é uma proteína fortemente básica que forma um complexo inativo com a heparina; é administrado por via intravenosa. A dose é estimada da dose de heparina administrada recentemente, e é importante não administrar em excesso, uma vez que o próprio fármaco também pode causar sangramento. Se necessário, pode-se realizar teste de neutralização *in vitro* primeiro com uma amostra de sangue do paciente para fornecer a indicação mais precisa da dose necessária.

Trombose. Este é um efeito adverso incomum da heparina, porém grave, e, tal como acontece com a necrose pela varfarina, pode ser erroneamente atribuído à história natural da doença para qual a heparina foi administrada.

▼ Paradoxalmente, ela se associa à *trombocitopenia induzida por heparina* (TIH). A diminuição transitória precoce da contagem de plaquetas não é incomum após o início do tratamento com heparina e não é clinicamente importante. Já

uma trombocitopenia que ocorre 2 a 14 dias após o início do tratamento é incomum, e é denominada TIH tipo II. Esta é causada por anticorpos IgM ou IgG contra complexos de heparina e contra uma quimiocina derivada de plaquetas, o fator plaquetário 4. Os imunocomplexos circulantes ligam-se a plaquetas circulantes e causam trombicitopenia. O anticorpo também se liga ao fator plaquetário 4 complexado na superfície de células endoteliais, resultando em lesão imunológica da parede vascular, trombose e coagulação intravascular disseminada. As HBPM têm tendência menor que a heparina não fracionada para causar trombocitopenia e trombose por esse mecanismo. A TIH é normalmente tratada pela substituição da preparação de heparina que causou o problema por **danaparoide** ou por um inibidor direto da trombina como a **lepirudina**. O danaparoide é um heparinoide de baixo peso molecular que consiste em uma mistura de heparan, dermatan e condroitina sulfatados, com atividade antitrombótica bem estabelecida.

A ***osteoporose*** com fraturas espontâneas tem sido observada no tratamento prolongado (6 meses ou mais) com heparina (geralmente durante a gravidez, quando a varfarina está contraindicada ou é problemática). A explicação é desconhecida.

Hipoaldosteronismo (com consequente hiperpotassemia) não é comum, porém aumenta com o prolongamento do tratamento. É recomendada a avaliação da concentração plasmática de K^+ caso o tratamento deva ser mantido por mais de 7 dias.

Reações de hipersensibilidade são raras com heparina, porém mais comuns com protamina. (A sensibilidade à protamina também ocorre em pacientes tratados com insulina zíncica protamina; ver Capítulo 32. A protamina é extraída de ovas de peixe, e a sensibilidade a ela ocorre em alguns indivíduos com alergia a peixe).

Inibidores diretos da trombina e f6rmacos relacionados

As *hirudinas* são polipeptídios que atuam como inibidores diretos da trombina. São derivadas do anticoagulante presente na saliva da sanguessuga medicinal. Ao contrário das heparinas, as hirudinas não dependem da ativação da antitrombina. A **lepirudina** é uma hirudina recombinante que se liga de forma irreversível à trombina tanto no ponto ligante de fibrina como no ponto catalítico, e é usada na doença tromboembólica em pacientes com TIH tipo II. É administrada por via intravenosa, sendo que a dose é ajustada conforme o TTPA, e pode causar hemorragia ou reações de hipersensibilidade (*rash* ou febre). A **bivalirudina**, outro análogo da hirudina, é usada em combinação com **ácido acetilsalicílico** e **clopidogrel** (pp. 328-331) em pacientes submetidos à cirurgia coronariana percutânea. O tratamento é iniciado com um bolo intravenoso seguido de infusão durante e até 4 h após o procedimento. Pode causar hemorragia e reações de hipersensibilidade.

Inibidores diretos ativos por via oral. Esse campo já teve mais do que um alarme falso, mas recentemente tem feito rápidos progressos, e as indicações para esses fármacos têm se expandido consideravelmente. A seu tempo, os inibidores diretos ativos por via oral podem substituir a varfarina, um fármaco respeitável porém inconveniente, pelo fato de ser causa comum de efeitos adversos graves. A **dabigatrana** é um inibidor sintético de serino-proteases; o **etexilato de dabigatrana**, um profármaco com uma cauda hidrofóbica, é oralmente ativo e está aprovado para prevenção de tromboembolismo venoso após substituição de quadril ou joelho e para prevenção de AVE e de embolismo sistêmico na fibrilação atrial (ver Capítulo 21). Tem rápido início de ação, é administrado 1 a 4 h após a cirurgia e, em seguida, 1 vez/dia durante 1 mês (dependendo do tipo de cirurgia), ou 2 vezes/dia indefinidamente para prevenção de AVE. A dose é reduzida em pacientes com mais de 75 anos de idade ou medicados simultaneamente com verapamil ou amiodarona. A **rivaroxabana**, um inibidor direto ativo por via oral do fator Xa e não da trombina, mas semelhante à dabigatrana em outros aspectos, está aprovada para as mesmas indicações e ainda para o tratamento (bem como para profilaxia) de TVP. A **apixabana** é semelhante. Esses fármacos são administrados em doses-padrão sem monitoramento laboratorial de seus efeitos anticoagulantes. Seus efeitos adversos mais comuns são previsíveis (sangramento, anemia); além do mais, a rivaroxabana geralmente causa náuseas. Outras indicações estão

sendo investigadas, e caso se mostrem seguras e eficazes para uma gama de indicações, poderiam transformar o tratamento clínico do grande grupo de pacientes que atualmente são mantidos com a varfarina (ver boxe clínico sobre o uso de anticoagulantes, p. 327).

▼ Várias outras estratégias estão sendo exploradas. Estas incluem diversos anticoagulantes de ocorrência natural (inibidor da via do fator tecidual, trombomodulina e proteína C) sintetizados por tecnologia recombinante. Um recurso particularmente engenhoso é o desenvolvimento de agonistas de trombina seletivos para as propriedades anticoagulantes da trombina. Uma dessas trombinas modificadas, que difere da original pela substituição de apenas um aminoácido, tem especificidade de substrato pela proteína C. Ela promove anticoagulação em macacos sem prolongar o tempo de sangramento, sugerindo que possa causar menor risco de induzir sangramento do que os anticoagulantes tradicionais (Bah *et al.*, 2009).

Varfarina

▼ Os anticoagulantes orais foram descobertos como resultado indireto de uma alteração na política da agricultura na América do Norte nos anos 1920. O meliloto (planta forrageira) substituiu o milho na alimentação do gado, e uma epidemia de mortes de animais por hemorragia resultou dessa medida. Acabou-se verificando que a causa das mortes era a presença de bis-hidroxicumarina no meliloto estragado, e isso levou à descoberta da varfarina (em inglês, *warfarin*, assim denominada por relação com a Wisconsin Alumni Research Foundation). Um de seus primeiros usos foi como raticida, mas, nos últimos 50 anos, ela tem sido o anticoagulante de escolha para tratamento e prevenção da doença tromboembólica.

A **varfarina** (ver Figura 25.3) é o anticoagulante oral mais importante; alternativas com mecanismo de ação semelhante, como, por exemplo, a **fenindiona**, são agora utilizadas apenas nos raros pacientes que apresentam reações adversas idiossincrásicas à varfarina[5] (ver Capítulo 12). A varfarina e outros antagonistas de vitamina K requerem exames hematológicos frequentes para individualização da dose, sendo, portanto, menos convenientes, além de terem uma baixa margem de segurança. Os avanços na tecnologia disponível para testar as mutações genômicas do DNA em todos os pacientes (por menos de 490 reais por cada teste genômico completo) significam que a farmacologia personalizada (designada por farmacogenômica) poderá ser cada vez mais viável, mesmo para o fármaco mais barato. A personalização de fármacos às mutações dos indivíduos é cada vez mais comum, de forma a evitar essas reações adversas.

■ Mecanismo de a3ro

▼ Os antagonistas da vitamina K atuam apenas *in vivo* e não têm efeito sobre a coagulação se adicionados ao sangue *in vitro*. Eles interferem na γ-carboxilação pós-translacional de resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Isso se dá pela inibição do *componente 1 da vitamina K epóxido redutase* (VKORC1; do inglês, *vitamin K epoxide reductase component 1*), inibindo a redução enzimática da vitamina K epóxido à sua forma hidroquinona ativa (ver Figura 25.5). A inibição é competitiva (refletindo a semelhança estrutural entre a varfarina e a vitamina K; ver Figura 25.3). O gene *VKORC1* é polimórfico (ver Capítulo 12), e diferentes haplótipos apresentam diversas afinidades pela varfarina. Embora ainda não seja de rotina, a genotipagem para determinar o haplótipo, combinada com a genotipagem de *CYP2C9* (ver adiante), pode ser utilizada para otimizar a dose de início, reduzindo a variabilidade da resposta à varfarina em aproximadamente um terço. O efeito da varfarina leva vários dias para se desenvolver em razão do tempo necessário para ocorrer a degradação dos

fatores de coagulação carboxilados pré-formados. O início de ação depende então das meias-vidas de eliminação dos fatores relevantes. O fator VII, com meia-vida de 6 h, é afetado primeiro, e depois os fatores IX, X e II, cujas meias-vidas são de 24, 40 e 60 h, respectivamente.

■ Administração e aspectos farmacocinéticos

A varfarina é absorvida rápida e completamente no intestino após administração oral. Ela tem um pequeno volume de distribuição, encontrando-se fortemente ligada à albumina plasmática (ver Capítulo 9). O pico de concentração no sangue ocorre dentro de 1 h após a ingestão, mas, por causa do seu mecanismo de ação, ele não coincide com o pico do efeito farmacológico, que ocorre 48 h depois. O efeito no tempo de protrombina (TP, ver adiante) de uma dose única começa em aproximadamente 12 a 16 h e dura 4 a 5 dias. A varfarina é metabolizada pelo CYP2C9, que é polimórfico (ver Capítulo 12). Parcialmente em consequência disso, sua meia-vida é variável, sendo da ordem de 40 h em muitos indivíduos.

A varfarina atravessa a placenta e não é administrada nos primeiros meses de gestação por ser teratogênica (ver Capítulo 58, Tabela 58.2), nem nos últimos estágios porque pode causar hemorragia intracraniana no feto durante o parto. Ela aparece no leite durante a amamentação. Teoricamente, isso poderia ser importante, porque os recém-nascidos são naturalmente deficientes em vitamina K. Entretanto, os recém-nascidos recebem vitamina K de rotina para prevenir a doença hemorrágica, de modo que o tratamento materno com varfarina geralmente não impõe risco maior à criança amamentada no peito.

O uso terapêutico da varfarina requer um equilíbrio cuidadoso entre administrar muito pouco, deixando a coagulação sem verificação e em nível inadequado, ou demais, provocando hemorragia. O tratamento é complicado não apenas pelo efeito de cada dose ser máximo após cerca de 2 dias da sua administração, mas também porque várias condições médicas e ambientais modificam a sensibilidade à varfarina, incluindo interações com outros fármacos (ver Capítulos 9 e 12). O efeito da varfarina é monitorado por meio da dosagem do TP, que é expresso como uma *relação normalizada internacional* (INR; do inglês*, international normalized ratio*).

▼ O TP é o tempo necessário para ocorrer coagulação de sangue citratado após a adição de Ca^{2+} e tromboplastina padronizada de referência; é expresso como uma fração do TP do paciente em relação ao TP de um *pool* de plasmas de indivíduos sadios que não fazem uso de medicações. Em virtude da variabilidade das tromboplastinas, resultados distintos são obtidos em diferentes laboratórios. Com a finalidade de padronizar as medidas internacionalmente, cada tromboplastina recebe um índice de sensibilidade internacional (ISI) e o TP do paciente é expresso como uma INR, em que INR = $(\text{fração do TP})^{ISI}$. Esse tipo de procedimento de normalização entre laboratórios choca os puristas, mas fornece resultados semelhantes quando um paciente se muda, por exemplo, de Birmingham para Baltimore. Os hematologistas pragmáticos argumentam com a analogia de que a prova de um bolo está em comê-lo!

A dose de varfarina geralmente é ajustada para alcançar uma INR de 2 a 4, sendo que o alvo preciso depende da situação clínica. A duração do tratamento também varia, mas, para várias indicações (p. ex., prevenção de tromboembolismo na fibrilação atrial crônica) o tratamento é a longo prazo, com o desafio logístico de fornecer uma rede mundial de clínicas anticoagulantes e demandas de pacientes em termos de repetir as visitas e os testes sanguíneos.

Fatores que potencializam a varfarina

Várias doenças e fármacos potencializam a varfarina, aumentando o risco de hemorragia.

■ Doença

A doença hepática interfere na síntese dos fatores de coagulação; condições em que ocorre alta taxa metabólica, como a febre e a tireotoxicose, intensificam o efeito dos anticoagulantes pelo aumento na degradação dos fatores de coagulação.

■ Fбrmacos (ver tambйm Capнtulo 10)

Muitos fármacos potencializam a varfarina.

Agentes que inibem o metabolismo hepático de fármacos. Como exemplos, temos **cotrimoxazol**, **ciprofloxacino**, **metronidazol**, **amiodarona** e muitos azóis antifúngicos. Os efeitos estereosseletivos (a varfarina é racêmica e seus isômeros são metabolizados de forma diferente uns dos outros) são descritos no Capítulo 10.

Fármacos que inibem a função plaquetária. O ácido acetilsalicílico aumenta o risco de sangramento se administrado durante o tratamento com varfarina, apesar de essa combinação poder ser usada com segurança com monitoramento cuidadoso. Outros agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE) também aumentam o risco de sangramento, em parte pelo seu efeito na síntese de TX plaquetária (ver Capítulo 27) e, no caso de alguns AINE, também pela inibição do metabolismo da varfarina, conforme mencionado anteriormente. Alguns antibióticos, como o **moxalactam** e a **carbenicilina**, inibem a função plaquetária.

Fármacos que deslocam a varfarina de seus pontos de ligação na albumina plasmática. Alguns AINE e o **hidrato de cloral** causam aumento transitório na concentração de varfarina livre no plasma por competição com a ligação à albumina plasmática. Esse mecanismo raramente causa efeitos clínicos importantes.

Fármacos que inibem a redução da vitamina K. Tais fármacos incluem as cefalosporinas.

Fármacos que diminuem a disponibilidade de vitamina K. Antibióticos de amplo espectro e algumas *sulfonamidas* (ver Capítulo 51) reduzem a flora intestinal que normalmente sintetiza vitamina K_2; o efeito resultante é discreto, exceto se houver deficiência dietética concomitante.

Fatores que diminuem o efeito da varfarina

■ Estado fisiolygico/doenзa

A resposta à varfarina diminui em condições em que há aumento na síntese de fatores de coagulação (p. ex., gravidez). De modo semelhante, o efeito dos anticoagulantes orais se encontra diminuído no hipotireoidismo, que se associa a menor degradação dos fatores de coagulação.

■ Fбrmacos (ver tambйm Capнtulo 10)

Diversos fármacos reduzem a eficácia da varfarina, o que leva a aumento das doses usadas para atingir a INR-alvo. Além disso, a dose de varfarina deve ser reduzida quando o fármaco que causa a interação for suspenso, a fim de evitar hemorragia.

Vitamina K. Esta vitamina é um componente de algumas dietas parenterais e preparações vitamínicas.

Fármacos que induzem enzimas P450 hepáticas. A indução enzimática (p. ex., por **rifampicina**, **carbamazepina**) aumenta a velocidade de degradação da varfarina. A indução pode diminuir apenas lentamente após suspensão do fármaco indutor, dificultando o ajuste apropriado da dose de varfarina.

Fármacos que afetam a coagulação sanguínea 

Fármacos pró-coagulantes: vitamina K

- A vitamina K reduzida é um cofator na γ-carboxilação pós-translacional e resíduos de ácido glutâmico (Glu) nos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos de ácido glutâmico γ-carboxilados (Gla) são essenciais para a interação desses fatores com o Ca^{2+} e os fosfolipídios carregados negativamente.

Anticoagulantes injetáveis (p. ex., heparina, heparinas de baixo peso molecular)

- Potencializam a antitrombina III, um inibidor natural que inativa o fator Xa e a trombina
- Atuam tanto *in vivo* como *in vitro*
- A atividade anticoagulante decorre de uma sequência pentassacarídica peculiar com alta afinidade pela antitrombina III
- O tratamento com **heparina** é monitorado pelo TTPA e a dose é individualizada. A heparina não fracionada (HNF) é usada em pacientes com função renal comprometida
- As **heparinas de baixo peso molecular** (HBPM) exercem o mesmo efeito sobre o fator X que a heparina, mas têm menos efeito sobre a trombina; a eficácia terapêutica é semelhante à da **heparina**, sendo que não é necessário que haja monitoramento ou individualização da dose. Os pacientes podem administrá-las subcutaneamente no domicílio. São preferidas às HNF, exceto em pacientes com função renal comprometida.

Anticoagulantes orais (p. ex., varfarina, inibidores diretos da trombina e Xa)

- A **varfarina** é o principal antagonista da vitamina K
- Os antagonistas da vitamina K agem no VKORC1 para inibir a redução da vitamina K epóxido, inibindo, assim, a γ-carboxilação de Glu nos fatores II, VII, IX e X
- Os antagonistas da vitamina K atuam apenas *in vivo*, e seu efeito é retardado até que os fatores de coagulação pré-formados sejam depletados

- Muitos fatores modificam a ação dos antagonistas da vitamina K; fatores genéticos (polimorfismos de CYP2C6 e VKORC1) e interações medicamentosas são especialmente importantes
- Existe uma ampla variação na resposta aos antagonistas da vitamina K; o seu efeito é monitorado pela determinação da INR e a dose é individualizada de acordo com esta
- Os inibidores diretos de trombina ativos por via oral (p. ex., *etexilato de dabigatrana*) ou inibidores do fator Xa (p. ex., *rivaroxabana, apixabana)* são cada vez mais utilizados e não necessitam de monitoramento ou individualização da dose. Estão aprovados para prevenção de AVE em pacientes com fibrilação atrial e para prevenção de TVP após cirurgia ortopédica.

Fármacos que reduzem a absorção. Fármacos que ligam a varfarina no intestino, como, por exemplo, a **colestiramina**, reduzem sua absorção.

Efeitos adversos da varfarina

Hemorragia (especialmente intestinal ou cerebral) é o principal risco. Dependendo da urgência da situação, o tratamento pode consistir em suspensão da varfarina (para problemas menores), administração de vitamina K, ou plasma fresco ou concentrados de fatores de coagulação (para sangramentos com risco de morte).

Os anticoagulantes orais são *teratogênicos*, causando desenvolvimento ósseo desordenado que se acredita estar relacionado com a ligação à proteína osteocalcina dependente de vitamina K.

Ocorre *hepatotoxicidade*, mas é incomum.

A *necrose de tecidos moles* (p. ex., mamas ou nádegas) por trombose de vênulas é um efeito adverso raro, porém grave, que ocorre logo após o início do tratamento e é atribuída à inibição da biossíntese de proteína C, cuja meia-vida de eliminação é menor do que a dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K; isso resulta em um estado pró-coagulante logo após o início do tratamento. Para evitá-lo, o tratamento com varfarina é geralmente iniciado juntamente com uma heparina, exceto em pacientes que evoluem com TIH como efeito adverso da heparina (p. 324).

O uso clínico dos anticoagulantes está resumido no boxe clínico.

Usos clínicos dos anticoagulantes 

A **heparina** (geralmente em forma de **heparina de baixo peso molecular**) é usada no atendimento imediato. Para tratamento prolongado, emprega-se **varfarina** ou um inibidor direto da trombina ou do Xa. Os anticoagulantes são utilizados na prevenção de:

- Trombose venosa profunda (p. ex., perioperatoriamente)
- Extensão de trombose venosa profunda estabelecida
- Embolismo pulmonar
- Trombose e embolização em pacientes com fibrilação atrial (ver Capítulo 22)
- Trombose em próteses valvares
- Coagulação em circulação extracorpórea (p. ex., durante hemodiálise)
- Progressão do dano do miocárdio em pacientes com angina instável e durante o tratamento do IAM com elevação de ST.

ADESГO E ATIVAЗГO DE PLAQUETAS

As plaquetas mantêm a integridade da circulação: uma contagem plaquetária baixa resulta em *púrpura trombocitopênica*.[6] Quando as plaquetas são ativadas, elas sofrem uma sequência de reações que são essenciais para a hemostasia, importantes para a cicatrização dos vasos sanguíneos lesionados e desempenham um papel na inflamação (ver Capítulo 18). Essas reações, das quais várias são redundantes (no sentido de que se uma via de ativação estiver bloqueada, a outra está disponível) e várias outras autocatalíticas, incluem:

- *Adesão* após lesão vascular (por meio da formação de pontes de fator de von Willebrand entre macromoléculas subendoteliais e receptores de glicoproteína [GP] Ib na superfície da plaqueta)[7]
- *Alteração da forma* (de discos lisos para esferas espinhosas com pseudópodos protrusos)

- *Secreção* do conteúdo dos grânulos (incluindo agonistas plaquetários, como ADP e 5-hidroxitriptamina, e fatores de coagulação e de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas)
- *Biossíntese de mediadores lábeis*, como o fator ativador de plaquetas e TXA_2 (ver Capítulo 18 e Figura 25.7)
- *Agregação*, que é promovida por vários agonistas, como colágeno, trombina, ADP, 5-hidroxitriptamina e TXA_2, atuando em receptores específicos na superfície plaquetária; a ativação por agonistas leva à expressão de GP IIb/IIIa, receptores que ligam fibrinogênio, o que interliga plaquetas adjacentes para formar agregados
- *Exposição de fosfolipídios ácidos* na superfície plaquetária, promovendo a formação de trombina (e, assim, mais ativação de plaquetas via receptores de trombina e formação de fibrina via clivagem do fibrinogênio; ver anteriormente).

Esses processos são essenciais para a hemostasia, mas podem ser iniciados inadequadamente se a parede arterial estiver doente, mais frequentemente na aterosclerose, resultando em trombose (Figura 25.7).

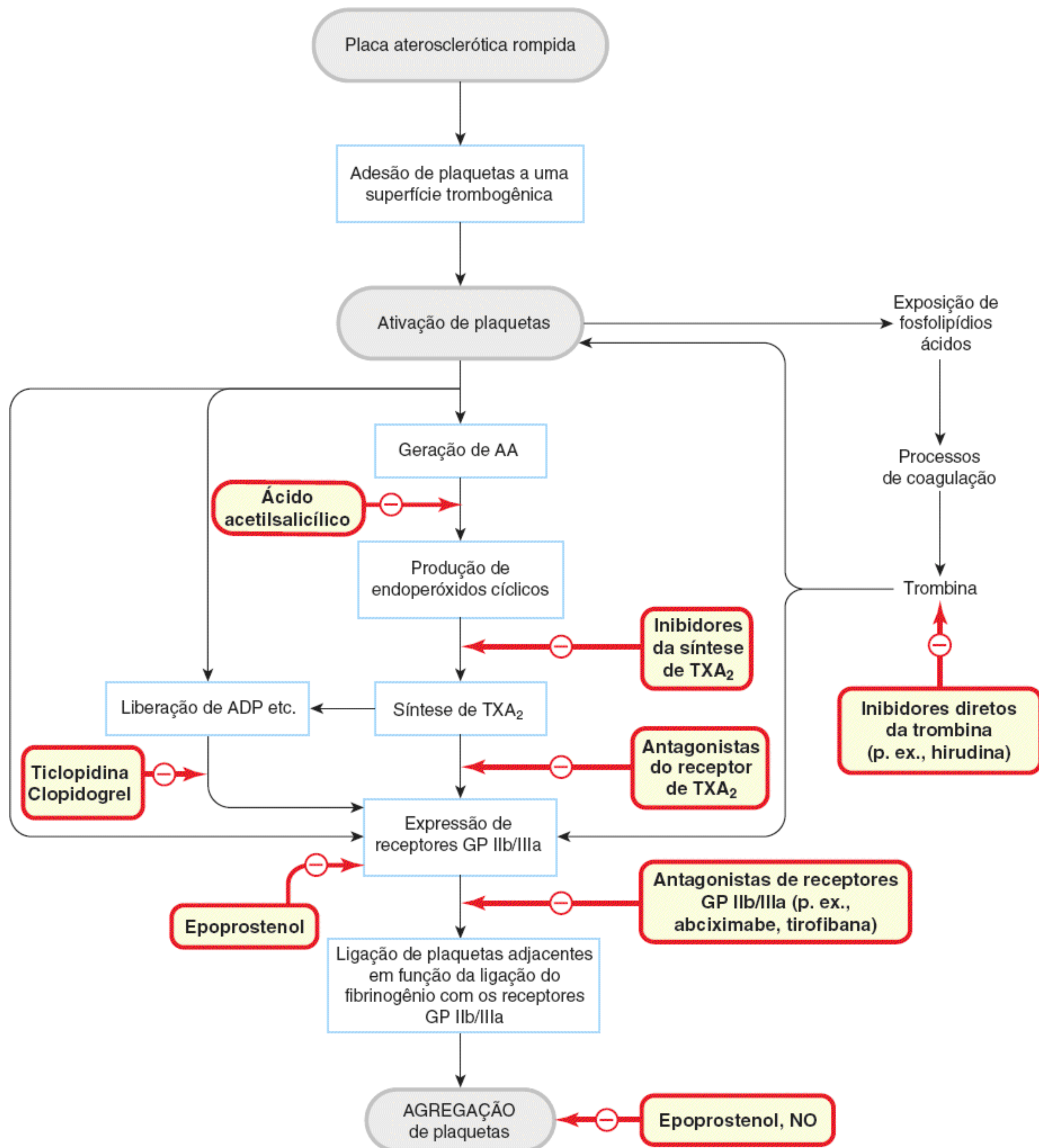


Figura 25.7 **Ativação de plaquetas.** O esquema mostra os eventos envolvidos na adesão e agregação de plaquetas e os locais de ação de fármacos e mediadores endógenos. *AA*, ácido araquidônico; *ADP*, adenosina bifosfato; *GP*, glicoproteína; *NO*, óxido nítrico; *TXA_2*, tromboxano A_2.

Função plaquetária 

- O endotélio vascular sadio impede a adesão de plaquetas
- As plaquetas aderem a áreas doentes ou lesionadas e se tornam ativadas, mudando de forma e expondo fosfolipídios carregados negativamente e receptores de GP IIb/IIIa, além de sintetizarem e/ou liberarem vários mediadores como, por exemplo TXA_2 e ADP, que ativam outras plaquetas, causando agregação
- A agregação implica ligação de fibrinogênio a receptores GP IIb/IIIa em plaquetas adjacentes
- As plaquetas ativadas constituem um foco para a formação de fibrina
- Durante a ativação de plaquetas são liberados fatores quimiotáxicos e de crescimento necessários para o reparo, mas também implicados na aterogênese.

FБRMACOS ANTIPLAQUETБRIOS

As plaquetas desempenham um papel tão crítico na doença tromboembólica que não é surpresa os fármacos antiplaquetários terem grande valor terapêutico. Os estudos clínicos com o ácido acetilsalicílico alteraram radicalmente a prática clínica, e os fármacos mais recentes que inibem ADP e GP IIb/IIIa também têm se mostrado úteis terapeuticamente. Os locais de ação dos fármacos antiplaquetários estão ilustrados na Figura 25.7.

Бcido acetilsalicнlico

O ácido acetilsalicílico em dose baixa e uso crônico (ver Capítulo 27) inibe profundamente (> 95%) a síntese de TXA_2 plaquetária por meio de acetilação irreversível de um resíduo de serina no ponto ativo da ciclo-oxigenase I (COX-I). A administração oral é relativamente seletiva para plaquetas, em parte pela eliminação pré-sistêmica do fármaco (ver Capítulo 10). Diferentemente das células nucleadas, as plaquetas não podem sintetizar proteínas, em que após a administração de ácido acetilsalicílico, a síntese de

TXA_2 não se recupera totalmente até que o conjunto de plaquetas afetadas seja reposto, em 7 a 10 dias. Estudos clínicos demonstraram a eficácia do ácido acetilsalicílico em vários contextos clínicos (p. ex., Figura 25.8). Para indicações agudas (AVE trombótico em progressão – o chamado AVE em evolução – e IAM), o tratamento é iniciado com uma dose única de aproximadamente 300 mg para atingir uma inibição substancial rápida (> 95%) da síntese de TX das plaquetas, seguida por doses diárias regulares de 75 mg. Para a tromboprofilaxia a longo prazo, é utilizada uma dose mais baixa (geralmente 75 mg/dia). Nesta dose, o risco de hemorragia gastrintestinal é inferior à dose usual de 300 mg administrada para controlar a inflamação, mas ainda assim é significativo, de modo que a tromboprofilaxia está reservada apenas para pessoas com risco cardiovascular elevado (p. ex., sobreviventes de IAM), nas quais o benefício normalmente supera o risco de hemorragia gastrintestinal.

▼ A falha no tratamento pode ocorrer mesmo com o uso de ácido acetilsalicílico, e há interesse atual na possibilidade de alguns pacientes exibirem uma síndrome de “resistência ao ácido acetilsalicílico”, apesar de seu mecanismo e possível importância permanecerem controversos (Goodman *et al*., 2008). Outros fármacos não esteroides que inibem a síntese de TXA2 plaquetária em mais de 95% (p. ex., **sulfimpirazona**, para a qual existem também dados clínicos, e **naproxeno** – ver Capítulo 27) podem apresentar efeitos antitrombóticos; porém, quando a inibição da síntese de TXA_2 não atinge esse limiar, existem evidências de que tais fármacos sejam *pró-agregantes*, relacionados à inibição de COX-2, possivelmente em decorrência da inibição da PGI_2 antiagregante nos vasos sanguíneos.

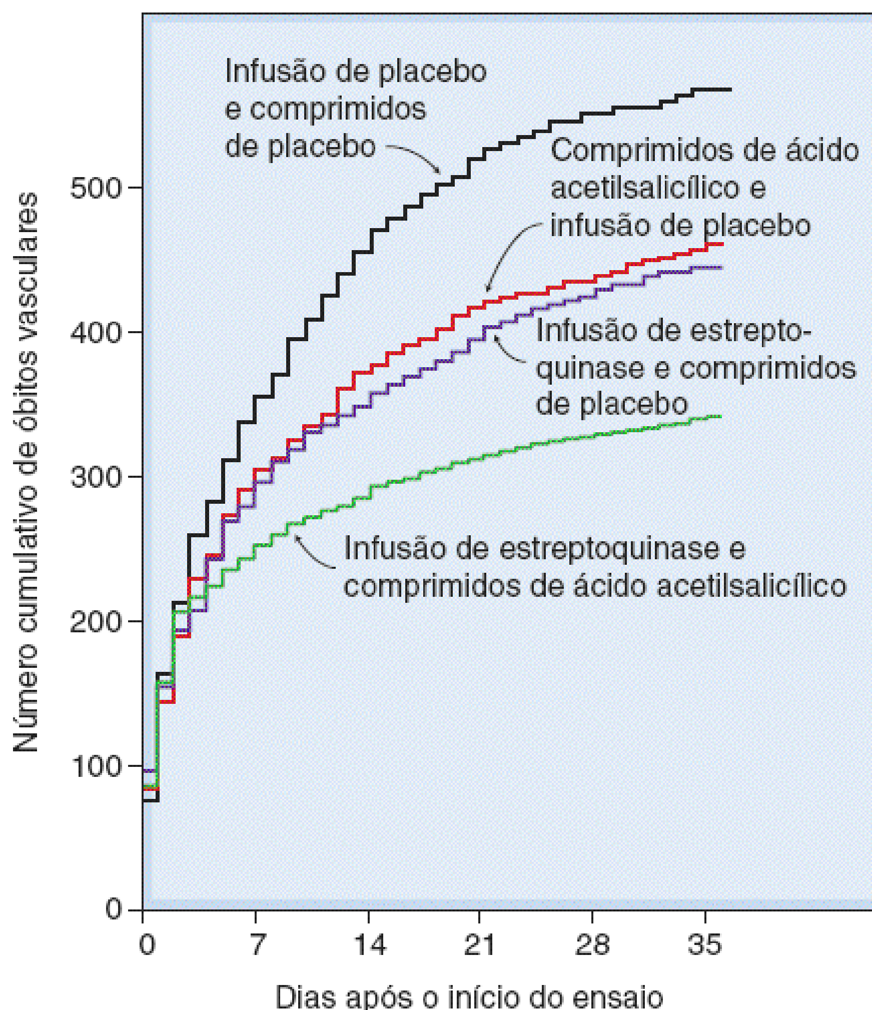


Figura 25.8 **Eficácia do ácido acetilsalicílico e da estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio.** As curvas mostram a mortalidade vascular cumulativa em pacientes tratados com placebo, ácido acetilsalicílico isolado, estreptoquinase isolada ou uma combinação de ácido acetilsalicílico-estreptoquinase. (ISIS-2 Trial, 1988. Lancet ii, 350-360.)

Dipiridamol

O **dipiridamol** inibe a agregação plaquetária por meio de vários mecanismos, incluindo inibição de fosfodiesterase, bloqueio da captação de adenosina pelas hemácias (ver Capítulo 17) e inibição da síntese de TXA_2 (ver Capítulo 27). A eficácia clínica tem se mostrado incerta, porém um estudo revelou que uma formulação de liberação modificada de dipiridamol reduziu o risco de AVE e morte em pacientes com episódio isquêmico cerebral transitório em cerca de 15% – semelhante ao do ácido

acetilsalicílico (25 mg, 2 vezes/dia).[8] Os efeitos benéficos do ácido acetilsalicílico e do dipiridamol são aditivos. Os principais efeitos adversos do dipiridamol são tontura, cefaleia e distúrbios gastrintestinais; diferentemente do ácido acetilsalicílico, ele não aumenta o risco de sangramento.

Antagonistas do receptor de adenosina ($P2Y_{12}$)

A **ticlopidina** foi a primeira a ser introduzida, porém causa neutropenia e trombocitopenia. Na atualidade, os principais agentes são o **clopidogrel**, o **prasugrel** e o **ticagrelor**, cada um dos quais é combinado com ácido acetilsalicílico de baixa dose em pacientes com doença coronária instável, geralmente por mais de 1 ano.

O clopidogrel e o prasugrel inibem a agregação plaquetária induzida por ADP por meio de inibição irreversível dos receptores $P2Y_{12}$ (ver Capítulo 17), com os quais se ligam através de uma ponte dissulfeto, enquanto o ticagrelor é um inibidor reversível mas não competitivo do receptor $P2Y_{12}$.

■ Farmacocinética e efeitos adversos

O clopidogrel é bem absorvido quando administrado por via oral e, em situações urgentes, é administrado oralmente com uma dose de ataque de 300 mg seguida por doses de manutenção de 75 mg 1 vez/dia. É um profármaco e é convertido no seu metabólito sulfidril ativo pelas enzimas CYP no fígado, incluindo a CYP2C19. Os pacientes com alelos variantes de *CYP2C19* (metabolizadores rápidos ou lentos) apresentam risco maior de insucesso terapêutico por falta de eficácia ou por hemorragia. Existe um potencial para interação com outros fármacos, como o **omeprazol** (ver Capítulo 31), que é metabolizado pelo CYP2C19 e, por esse motivo, a bula atual não recomenda a utilização do clopidogrel juntamente com inibidores da bomba de prótons. O prasugrel e o ticagrelor são administrados como uma dose de ataque seguida de manutenção, 1 vez/dia.

Estes fármacos aumentam previsivelmente o risco de hemorragia. O clopidogrel pode causar dispepsia, *rash* ou diarreia. As graves discrasias sanguíneas causadas pela ticlopidina são muito raras com o clopidogrel. O prasugrel pode causar *rash* ou, raramente, reações de hipersensibilidade e

angioedema. O ticagrelor pode causar dispneia (provavelmente relacionada com o papel de sinalização da adenosina nos corpos carotídeos, ver Capítulo 29) ou, menos comumente, sintomas gastrintestinais.

■ Usos clнnicos

O clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais eficaz que o ácido acetilsalicílico como único fármaco a reduzir o desfecho de uma composição de AVE isquêmico, IAM ou morte vascular em um grande estudo clínico. O fármaco pode ser usado no lugar de ácido acetilsalicílico, em pacientes com doença ateromatosa sintomática, porém geralmente é reservado para pacientes que são intolerantes ao ácido acetilsalicílico. Estudos clínicos envolvendo adição de clopidogrel ao ácido acetilsalicílico em pacientes com síndromes coronarianas agudas (Figura 25.9) e (em um megaensaio clínico com 45.000 pacientes) em pacientes com IAM (COMMIT Collaborative Group, 2005) demonstraram que o tratamento combinado reduz a mortalidade. O tratamento com clopidogrel para essa indicação é realizado em 4 semanas. O prasugrel é mais eficaz que o clopidogrel em síndromes coronarianas agudas, porém mais frequentemente causa sangramentos graves. O pré-tratamento com clopidogrel e ácido acetilsalicílico seguido de tratamento a longo prazo também é eficaz em pacientes com doença cardíaca isquêmica submetidos a intervenções coronarianas percutâneas. O tratamento da síndrome coronária aguda com ticagrelor, comparando com o clopidogrel, reduz significativamente a mortalidade por motivos desconhecidos.

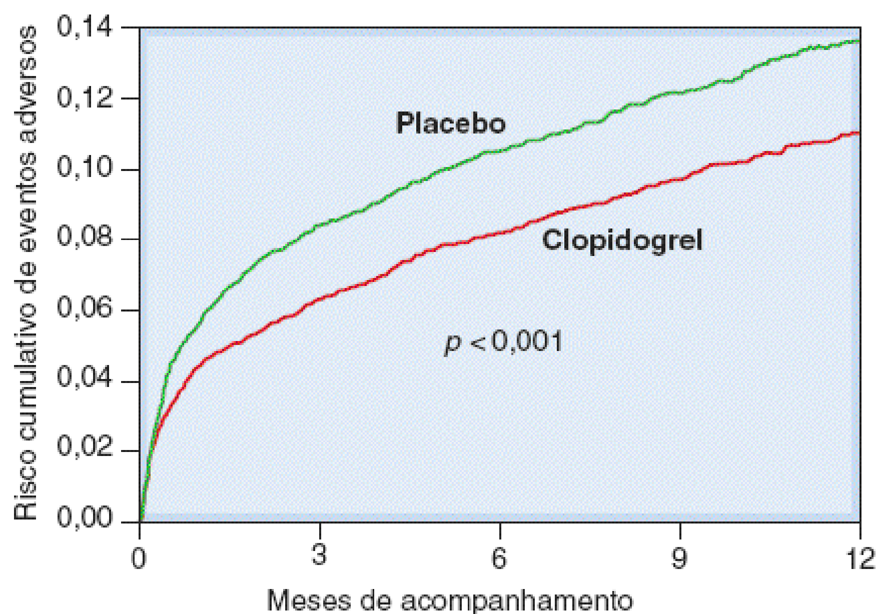


Figura 25.9 **Efeito da adição de clopidogrel ao ácido acetilsalicílico.** As curvas mostram o risco cumulativo de eventos adversos para eventos vasculares graves em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratadas com placebo + ácido acetilsalicílico ou clopidogrel + ácido acetilsalicílico. (Modificada de CURE Investigators, 2001. N Engl J Med 345, 494-502.)

Antagonistas do receptor da glicoproteнna IIb/IIIa

Os antagonistas do receptor GP IIb/IIIa têm o atrativo teórico de inibir todas as vias de ativação de plaquetas (uma vez que todas convergem para ativação dos receptores GP IIb/IIIa). Um fragmento Fab de anticorpo monoclonal híbrido humano-murino direcionado contra o receptor GP IIb/IIIa, que leva o prosaico nome de **abciximabe**,[9] foi licenciado para uso em pacientes de alto risco submetidos à angioplastia coronariana, como coadjuvante de heparina e ácido acetilsalicílico. Ele reduz o risco de reestenose à custa do aumentado risco de sangramento. A imunogenicidade limita seu uso a uma administração única.

A **tirofibana** é um não peptídio sintético, e a **eptifibatida** é um peptídio cíclico baseado na sequência Arg-Gly-Asp ("RGD") que é comum aos ligantes de receptores GP IIb/IIIa. Nenhuma delas é absorvida se administrada por via oral. Administrados IV, como coadjuvantes do ácido acetilsalicílico e de uma preparação de heparina, reduzem os eventos iniciais na síndrome coronária aguda. Contudo, o tratamento oral prolongado com

antagonistas do receptor GP IIb/IIIa não é eficaz e pode mostrar-se deletério. Não surpreendentemente, eles aumentam o risco de sangramento.

Outros f6rmacos antiplaquet6rios

O **epoprostenol** (PGI2), um agonista dos receptores prostanoides IP (ver Capítulo 18), causa vasodilatação, assim como inibe a agregação plaquetária. É adicionado ao sangue que ingressa no circuito de diálise para prevenir trombose durante a hemodiálise, especialmente em pacientes com contraindicação ao uso de heparina. Também é utilizado na hipertensão pulmonar grave (ver Capítulo 23) e no choque circulatório associado à sepse meningocócica. É instável em condições fisiológicas e tem meia-vida de 3 min, razão pela qual deve ser administrado por via intravenosa. Os efeitos adversos relacionados à sua ação vasodilatadora incluem rubores, cefaleia e hipotensão.

Os usos clínicos dos fármacos antiplaquetários encontram-se resumidos no boxe clínico (p. 331).

FIBRINYLISE (TROMBYLISE)

Quando o sistema de coagulação é ativado, o sistema fibrinolítico também entra em ação por meio de vários *ativadores do plasminogênio* endógenos, incluindo o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), o ativador de plasminogênio tipo uroquinase, a calicreína e a elastase neutrofílica. O tPA é inibido por uma lipoproteína estruturalmente correlata, a *lipoproteína(a)*, cujo aumento de concentração constitui um risco independente para IAM (ver Capítulo 24). O plasminogênio é depositado nos cordões de fibrina dentro do trombo. Os ativadores de plasminogênio são serino-proteases e são instáveis no sangue circulante. Eles se difundem para dentro do trombo e clivam o plasminogênio, um precursor enzimático presente no plasma, liberando plasmina localmente (Figura 25.10). A plasmina é uma protease semelhante à tripsina que digere a fibrina, bem como o fibrinogênio, os fatores II, V e VIII e muitas outras proteínas; qualquer plasmina que escape para a circulação é inativada pelos inibidores da plasmina, incluindo o PAI-1 (ver p. 321 e Capítulo 23), que nos protege de uma autodigestão interna.

Fármacos antiplaquetários 

- O **ácido acetilsalicílico** inibe a COX de forma irreversível. Em uso crônico, doses baixas são muito eficazes (> 95%) na inibição da síntese do TXA_2 plaquetário e na redução do risco de trombose. Em casos agudos, o tratamento é iniciado com uma dose maior (300 mg), de modo a alcançar uma inibição rápida da síntese de TX plaquetária[10]
- Os antagonistas do ADP são combinados com ácido acetilsalicílico de baixa dose no tratamento de pacientes com doença coronariana instável. O **clopidogrel** é um profármaco. Quando administrado por via oral, inibe irreversivelmente os receptores $P2Y_{12}$ e, assim, também as respostas plaquetárias ao ADP. Seu efeito clínico é aditivo ao do **ácido acetilsalicílico**. O **prasugrel** tem um mecanismo semelhante. O **ticagrelor** é reversível mas não competitivo. O **prasugrel** e o **ticagrelor** são mais eficazes do que o **clopidogrel** nas doses aprovadas
- Os antagonistas dos receptores GP IIb/IIIa incluem um anticorpo monoclonal (**abciximabe**) e algumas moléculas sintéticas (p. ex., **tirofibana**). Eles inibem diversos agonistas como, por exemplo, o ADP e o TXA_2, porque diferentes vias de ativação convergem para os receptores GP IIb/IIIa. São administrados por via intravenosa para tratamento de curta duração
- O **dipiridamol** é um inibidor de fosfodiesterase. É usado juntamente com o ácido acetilsalicílico em alguns pacientes com AVE ou evento isquêmico transitório
- O **epoprostenol** (PGI_2 sintética) é quimicamente instável. É administrado por via intravenosa e atua nos receptores de prostanoide (IP) na musculatura lisa vascular e em plaquetas (ver Capítulo 18), estimulando a adenilciclase, de modo a promover vasodilatação e inibir a agregação causada por qualquer via (p. ex., ADP e TXA_2).

Os fármacos afetam esse sistema aumentando ou inibindo a fibrinólise (fármacos *fibrinolíticos* e *antifibrinolíticos*, respectivamente).

FБRMACOS FIBRINOLHTICOS

A Figura 25.10 resume a interação do sistema fibrinolítico com a cascata da coagulação e a ativação de plaquetas, mostrando a ação de fármacos que as modificam. Diversos fármacos fibrinolíticos (trombolíticos) são usados clinicamente, principalmente para reabrir artérias ocluídas em pacientes com IAM[11] ou AVE e, menos frequentemente, em pacientes com trombose venosa com risco de morte ou EP.

Usos clínicos dos fármacos antiplaquetários 

O principal fármaco é o **ácido acetilsalicílico**. Outros fármacos com ações distintas (p. ex., **dipiridamol**, **clopidogrel**, **ticagrelor**) podem ter efeitos aditivos ou ser utilizados em pacientes com intolerância o ácido acetilsalicílico. Os usos dos fármacos antiplaquetários estão relacionados principalmente com trombose arterial e incluem:

- *Infarto agudo do miocárdio*
- Prevenção de IAM em pacientes de alto risco, incluindo histórico de *IAM*, *angina* ou *claudicação intermitente* (ver Capítulo 23)
- Após *cirurgia de revascularização do miocárdio*
- *Síndromes coronarianas instáveis* (um antagonista do $P2Y_{12}$ como **clopidogrel**, **prasugrel** ou **ticagrelor** é adicionado ao **ácido acetilsalicílico**)
- Após *angioplastia* da artéria coronária e/ou colocação de *stent* (em alguns pacientes, juntamente com o **ácido acetilsalicílico**, utilizam-se antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa, p. ex., o **abciximabe** IV)
- *Episódio isquêmico cerebral transitório* ("mini-AVE") ou *AVE trombótico*, para prevenir recorrências (**dipiridamol** pode ser adicionado ao **ácido acetilsalicílico**)
- *Fibrilação atrial*, se houver contraindicação para anticoagulação oral; ou, por especialistas, em combinação com anticoagulantes em situações de alto risco.

Outros fármacos antiplaquetários, como o **epoprostenol** (PGI_2; ver Capítulo 18), têm aplicações clínicas especializadas (p. ex., na *hemodiálise* ou *hemofiltração*, ver Capítulo 29, ou na *hipertensão pulmonar*, ver Capítulo 23).

A **estreptoquinase** é uma proteína extraída de culturas de estreptococos que ativa o plasminogênio. Administrada por infusão intravenosa, reduz a mortalidade no IAM e esse efeito benéfico é aditivo ao do ácido acetilsalicílico (ver Figura 25.8). Sua ação é bloqueada por anticorpos, que aparecem 4 dias ou mais após a dose inicial: seu uso não deve se repetir depois de transcorrido esse tempo.[12]

A **alteplase** e a **duteplase** são tPA recombinantes de cadeia única e dupla, respectivamente. Elas são mais ativas sobre o plasminogênio ligado à fibrina do que sobre o plasminogênio plasmático e, portanto, são consideradas “seletivas para o coágulo”. O tPA recombinante não é antigênico e pode ser utilizado em pacientes com probabilidade de apresentarem anticorpos contra a estreptoquinase. Como sua meia-vida é curta, elas precisam ser administradas em infusões intravenosas. A **reteplase** é semelhante, mas tem maior meia-vida de eliminação, permitindo infusão em bolo e, portanto, maior simplicidade de administração. Ela está disponível para uso clínico no IAM.

Efeitos adversos e contraindica3xes

O principal risco de todos os agentes fibrinolíticos é o sangramento, inclusive hemorragia gastrintestinal e AVE hemorrágico. Se for grave, pode ser tratado com **ácido tranexâmico** (p. 333), plasma fresco e fatores de coagulação. A estreptoquinase pode causar reações alérgicas e febre baixa; causa um surto de formação de plasmina, gerando cininas (ver Capítulo 18) e pode causar hipotensão por esse mecanismo.

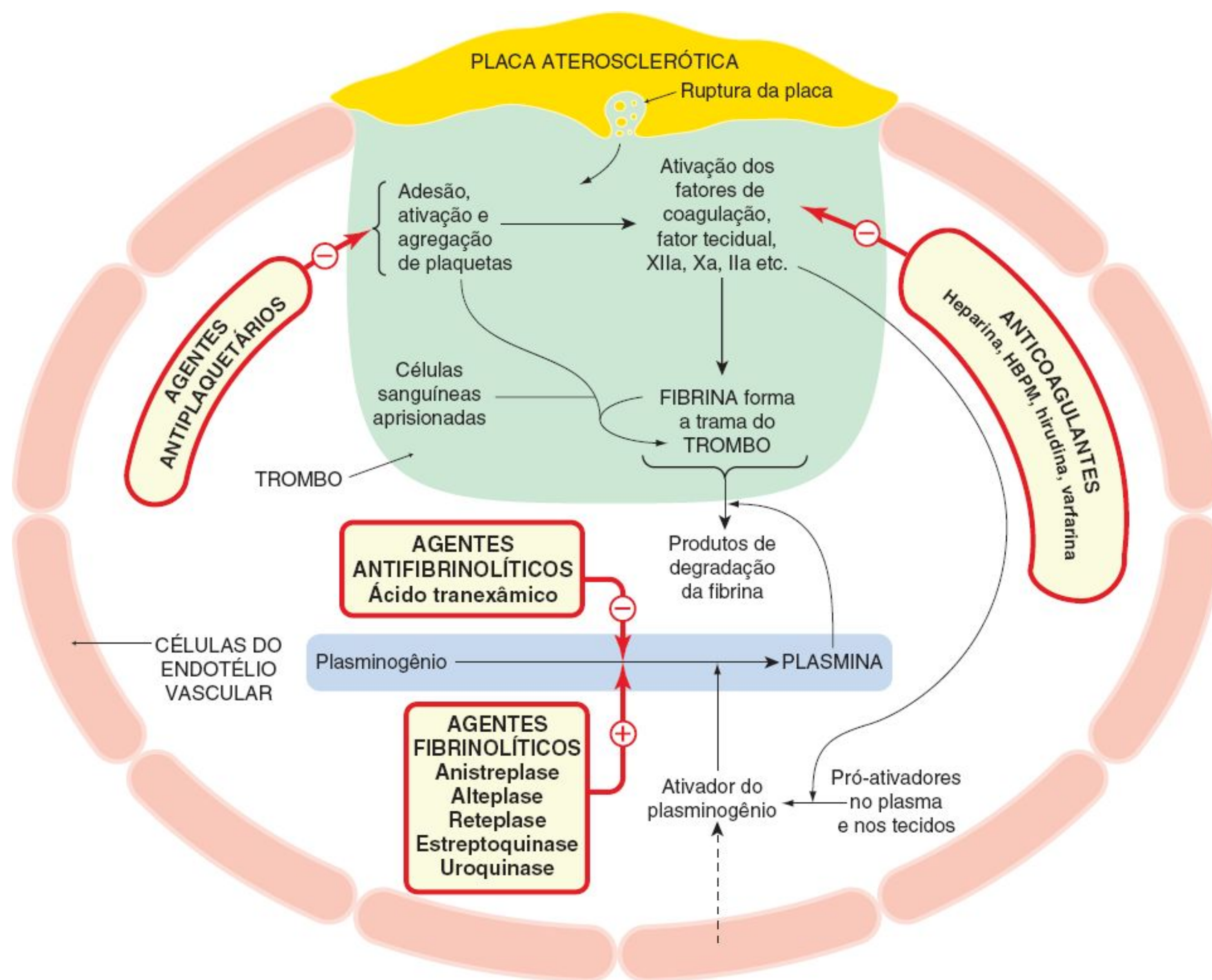


Figura 25.10 **Sistema fibrinolítico.** O esquema mostra as interações das vias de coagulação e plaquetária e os pontos para a ação de fármacos que modificam esses sistemas. *HBPM*, heparinas de baixo peso molecular. Para mais detalhes sobre ativação de plaquetas e cascata da coagulação, ver as Figuras 25.1, 25.2 e 25.7.

As contraindicações ao uso desses fármacos incluem sangramento interno ativo, AVE hemorrágico, diátese hemorrágica, gravidez, hipertensão não controlada, procedimentos invasivos nos quais a hemostasia seja importante e traumatismo recente – inclusive reanimação cardiopulmonar vigorosa.

Uso clНnico

Alguns estudos grandes controlados com placebo em pacientes com IAM mostraram, de forma convincente, que os fármacos fibrinolíticos reduzem a mortalidade se administrados dentro de 12 h após o início dos sintomas, e que quanto mais cedo forem administrados, melhor é o resultado. Considerações semelhantes são válidas quanto a seu uso no AVE trombótico. É aconselhável uma avaliação para excluir derrame hemorrágico, embora nem sempre seja praticável em uma situação de emergência. Os fármacos fibrinolíticos disponíveis, usados em combinação com o ácido acetilsalicílico, fornecem níveis de benefício semelhantes, porém geralmente menores do que os obtidos por procedimentos mecânicos (principalmente a angioplastia). Outros usos de agentes fibrinolíticos estão listados no boxe clínico.

Fibrinólise e fármacos modificadores da fibrinólise



- A cascata fibrinolítica é iniciada ao mesmo tempo que a cascata da coagulação, resultando na formação de plasmina dentro do coágulo, a qual digere a fibrina
- Vários agentes promovem a formação de plasmina a partir de seu precursor, o fibrinogênio, como, por exemplo, a **estreptoquinase**, e os tPA, como a **alteplase**, a **duteplase** e a **reteplase**. A maioria é administrada por infusão; a reteplase pode ser administrada em forma de injeção em bolo
- Alguns fármacos (p. ex., **ácido tranexâmico**) inibem a fibrinólise.

Usos clínicos de fármacos fibrinolíticos 

Os principais fármacos são a **estreptoquinase** e os tPA como, por exemplo, a **alteplase.**

- O principal uso é no IAM, dentro de 12 h do início dos sintomas (quanto mais cedo, melhor!)
- Outros usos incluem:
  - *AVE trombótico agudo* dentro de 3 h do início do quadro (tPA), em pacientes selecionados
  - Reabertura de *derivações* e *cânulas trombosadas*
  - *Tromboembolismo arterial* agudo
  - *Trombose venosa profunda* com risco de morte e *embolismo pulmonar* (estreptoquinase, administrada imediatamente).

F6rmacos antifibrinolнticos e hemost6ticos

O **ácido tranexâmico** inibe a ativação do plasminogênio e, assim, previne a fibrinólise. Ele pode ser administrado por via oral ou intravenosa. É usado no tratamento de diversas condições em que ocorre sangramento ou risco de sangramento, como em hemorragia excessiva após prostatectomia ou extração dentária, na menorragia (sangramento menstrual excessivo) e nos sangramentos potencialmente fatais após administração de trombolíticos. Também são usados em pacientes com a rara doença angioedema hereditário.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Coagulação sanguínea e anticoagulantes

Bah, A., Carrell, C.J., Chen, Z.W., et al., 2009. Stabilization of the E* form turns thrombin into an anticoagulant. J. Biol. Chem. 284, 20034–20040. (*O perfil anticoagulante causado pela mutação do gene na trombina ocorre devido à estabilização da forma E* inativa da trombina que é seletivamente deslocada para a forma E ativa mediante a ligação com trombomodulina e proteína C*)

Hirsh, J., O'Donnell, M., Weitz, J.I., 2005. New anticoagulants. Blood 105, 453–463. (*Artigo de revisão sobre as limitações dos anticoagulantes existentes, antagonistas da vitamina K e heparinas que levaram ao desenvolvimento de novas terapias anticoagulantes*)

Koenig-Oberhuber, M.F., 2016. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants V. Br. J. Anaesth. 117 (Suppl. 2), ii74–ii84.

Martin, F.A., Murphy, R.P., Cummins, P.M., 2013. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 304 (12), H1585–H1597.

Shearer, M.J., Newman, P., 2008. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb. Haemost. 100, 530–547. (*Revisão*)

Endotélio, plaquetas e agentes antiplaquetários

Chew, D.P., Bhatt, D., Sapp, S., et al., 2001. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter trials. Circulation 103, 201–206.

COMMIT Collaborative Group, 2005. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 366, 1607–1621. (*O clopidogrel reduziu o risco de morte, IAM ou AVE combinados e o risco de mortalidade tomado isoladamente; ver comentário correlato de Sabatine M.S., pp. 1587-1589 no mesmo fascículo*)

Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P., 2008. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. Br. J. Clin. Pharmacol. 66, 222–232. (*Apoia a associação genética entre a variante molecular PlA1/A2 e resistência ao ácido acetilsalicílico em indivíduos sadios, sendo o efeito reduzido na presença de doença cardiovascular*)

Patrono, C., Coller, B., FitzGerald, G.A., et al., 2004. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 126, 234S–264S.

Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., et al., 2009. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 361, 1045–1057.

Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., 2007. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 357, 2001–2015. (O *prasugrel reduziu eventos isquêmicos, incluindo a trombose, porém aumentou o risco de sangramento, inclusive de sangramento fatal. A mortalidade geral não apresenta diferença significativa entre os grupos de tratamento*)

Aspectos clínicos e gerais

Aster, R.H., 1995. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N. Engl. J. Med. 332, 1374–1376. (*Editorial sucinto e lúcido; ver também o artigo correlato, pp. 1330-1335.*)

Diener, H., Cunha, L., Forbes, C., et al., 1996. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J. Neurol. Sci. 143, 1–14. (*O dipiridamol de liberação lenta, na dose de 200 mg, 2 vezes/dia, diariamente, mostrou-se tão eficaz quanto 25 mg de ácido acetilsalicílico, 2 vezes/dia, diariamente, e os efeitos do ácido acetilsalicílico e do dipiridamol somaram-se*)

Goldhaber, S.Z., 2004. Pulmonary embolism. Lancet 363, 1295–1305.

Kyrle, P.A., Eichinger, S., 2005. Deep vein thrombosis. Lancet 365, 1163–1174.

Levine, M., 1995. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 334, 677–681. (*Conclui que a HBPM pode ser utilizada de modo seguro e eficaz domiciliarmente; esse fato tem implicações potencialmente muito importantes para o tratamento dos pacientes*)

Markus, H.S., 2005. Current treatments in neurology: stroke. J. Neurol. 252, 260–267.

---

[1] A coagulação de 100 mℓ de sangue requer 0,2 mg de fator VIII, 2 mg de fator X, 15 mg de protrombina e 250 mg de fibrinogênio.

[2] Sr. Hageman (o paciente com deficiência no fator XII, que recebeu seu nome) faleceu não em virtude do sangramento excessivo, mas por EP: a deficiência de fator XII não leva à anomalia de sangramento.

[3] O fator de von Willebrand é uma glicoproteína que está ausente em uma doença hemorrágica hereditária chamada doença de von Willebrand, que é a mais comum das doenças hemorrágicas hereditárias. Ele é sintetizado pelas células do endotélio vascular (a presença do fator de von Willebrand imunorreativo é uma característica que identifica essas células em cultura) e está presente também em plaquetas.

[4] Esta sorte também favoreceu Vane e seus colegas de trabalho na descoberta da PGI_2 (ver Capítulo 18), quando procuravam um tipo de atividade biológica e encontraram outra. Os ensaios químicos mais específicos (ver Capítulo 8), apesar de toda sua importância, não prescindem desse tipo de descoberta inesperada.

[5] A varfarina é um bom exemplo da “medicina personalizada” ou “farmacogenômica”. Antes de se estabelecer a dose do anticoagulante, o paciente pode ser testado por genotipagem para as mutações nos genes *VKORC1* e *CYP2C9*, envolvidos na cascata de coagulação e no metabolismo do fármaco. Em pacientes que apresentam mutações comuns desses genes, as doses-padrão de varfarina podem provocar hemorragia ou tromboembolismo potencialmente fatais devido à falha terapêutica.

[6] Púrpura significa um *rash* cutâneo avermelhado causado por múltiplos pontos de sangramento espontâneo na pele. Quando isso é causado pela redução nas plaquetas circulantes, o sangramento pode ocorrer em outros órgãos, como no intestino e no cérebro.

[7] Várias glicoproteínas da membrana plaquetária são receptores ou locais de ligação para proteínas de adesão como o fator de von Willebrand ou o fibrinogênio.

[8] Este esquema posológico de ácido acetilsalicílico não é convencional, sendo um pouco menor do que a dose de 75 mg/dia habitualmente utilizada na tromboprofilaxia.

[9] A convenção para a nomenclatura dos monoclonais é: -momabe = anticorpo monoclonal de camundongo (*mouse monoclonal antibody*); -umabe = humano; -zumabe = humanizado; -ximabe = quimérico – um tipo de pesadelo medieval camundongo-homem.

[10] Suas propriedades antitrombóticas são a principal razão para o ditado "Um comprimido de ácido acetilsalicílico por dia mantém o médico longe", embora também se tenha descoberto que o ácido acetilsalicílico apresenta propriedades anticancerígenas, especialmente no que diz respeito ao câncer de cólon. Se você for um dos indivíduos desafortunados que é alérgico ao ácido acetilsalicílico, por favor ignore o ditado.

[11] Atualmente, os fármacos fibrinolíticos são menos utilizados no IAM, uma vez que muitas unidades ao redor do mundo fornecem serviço de emergência de angioplastia (a artéria bloqueada é identificada angiograficamente, dilatada com um cateter com um balão e, se necessário, mantida aberta por meio de um *stent*, ver Capítulo 22). O importante é abrir a artéria trombosada o mais rápido possível. Se estiverem disponíveis instalações para fazer isso mecanicamente, é pelo menos tão bom quanto a utilização de fármacos líticos. A trombectomia intra-arterial cirúrgica também está sendo introduzida no tratamento de AVE agudo.

[12] Um único fármaco na vida!

26 Sistema Hematopoético e Tratamento da Anemia

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo resume os diferentes tipos de anemia, causados por deficiências nutricionais, depressão da medula óssea ou aumento da destruição dos eritrócitos, e os principais agentes hematínicos utilizados para tratá-los. Descrevem-se os fatores de crescimento hematopoético para hemácias e leucócitos, concluindo com menção a dois fármacos (hidroxicarbamida e eculizumabe) utilizados no tratamento de anemia falciforme e hemoglobinúria paroxística noturna, respectivamente.

INTRODU3ГO

Este capítulo faz uma breve revisão sobre o sistema hematopoético e os diferentes tipos de anemia por perda de sangue, deficiência de nutrientes, depressão da medula óssea ou aumento da destruição de hemácias (anemias hemolíticas). As deficiências nutricionais de *ferro, vitamina* B_{12} ou *ácido fólico* são comuns e importantes, e a maior parte do capítulo está voltada para a observação desses agentes hematínicos (p. ex., os nutrientes necessários para uma correta hematopoese e os fármacos relacionados). O tratamento de muitas formas de depressão da medula óssea é principalmente de suporte, porém os *fatores de crescimento hematopoéticos* (principalmente as *epoetinas* – preparações do hormônio natural eritropoetina) têm seu papel,

especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica, e são discutidos brevemente. Discutem-se também outros fatores hematopoéticos, conhecidos como *fatores estimulantes de colônias* (CSF; do inglês, *colony stimulating factors*), que são utilizados para aumentar o número de leucócitos circulantes. O tratamento da anemia hemolítica é também de suporte, mas mencionamos dois fármacos (**hidroxicarbamida** e **eculizumabe**) que propiciam não só uma visão fenomenológica, mas também benefício clínico para duas anomalias hemolíticas específicas.

SISTEMA HEMATOPOÉTICO

Os principais componentes do sistema hematopoético são o sangue, a medula óssea, os linfonodos e o timo, sendo o baço, o fígado e os rins importantes órgãos acessórios. O sangue é constituído de elementos formados (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e plasma. Este capítulo aborda especificamente os eritrócitos, cuja função primordial é o transporte de oxigênio. Sua capacidade de transportar oxigênio depende de seu conteúdo de hemoglobina. O local mais importante de formação de eritrócitos em adultos é a medula óssea, enquanto o baço atua como seu reservatório. Normalmente, o tempo de vida dos eritrócitos é de cerca de 120 dias, sendo a perda destes em adultos saudáveis – cerca de 2×10^{10} células por dia – exatamente equilibrada com a produção de novas células. O fígado armazena vitamina B_{12} e está envolvido no processo de degradação da hemoglobina liberada quando os eritrócitos são destruídos. O rim produz a *eritropoetina*, um hormônio que estimula a produção de eritrócitos e que é usado na anemia da doença renal crônica (ver Capítulo 30), bem como (notadamente) no esporte de competição (ver Capítulo 59). Os CSF regulam a produção de leucócitos e também são usados terapeuticamente (p. ex., no suporte a pacientes com doenças malignas hematológicas sob quimioterapia, ver Capítulo 57). A *trombopoetina*, produzida pelo fígado e pelos rins, estimula a formação de plaquetas; as tentativas de a desenvolver para uso terapêutico merecem uma advertência, mencionada brevemente adiante. Os fármacos usados para leucemias, distúrbios malignos de precursores de leucócitos, são descritos no Capítulo 57.

TIPOS DE ANEMIA

A anemia é caracterizada pela redução no conteúdo de hemoglobina no sangue. A anemia pode causar fadiga, mas, especialmente se for crônica, com frequência é surpreendentemente assintomática. A causa mais comum é a perda sanguínea, a qual pode ser resultante de menstruação, de tratamento com fármacos (p. ex., **ácido acetilsalicílico** ou outro fármaco anti-inflamatório não esteroide; ver Capítulo 27) ou de processos patológicos como carcinoma de cólon ou (especialmente em países em desenvolvimento) infestação parasitária (ver Capítulo 56). A gravidez e a amamentação são consumidores importantes das reservas de ferro. Estes são diferentes tipos de anemia caracterizados com base em índices de volume celular dos eritrócitos, conteúdo de hemoglobina e exame microscópico de um esfregaço de sangue:

- *Anemia hipocrômica*, *microcítica* (eritrócitos pequenos com pouca hemoglobina; causada por perda crônica de sangue, originando deficiência de ferro)
- *Anemia macrocítica* (eritrócitos grandes, número reduzido)
- *Anemia normocrômica normocítica* (hemácias de tamanho normal em menor número, mas com conteúdo celular de hemoglobina normal)

Uma avaliação posterior pode incluir dosagem da concentração sérica de ferritina, ferro, vitamina B_{12} e ácido fólico, e avaliação microscópica de esfregaços de medula óssea. Tais exames permitem um agrupamento diagnóstico mais preciso das anemias em:

- Deficiência de nutrientes necessários à hematopoese, especialmente:
  - Ferro
  - Ácido fólico e vitamina B_{12}
  - Piridoxina e vitamina C
- Depressão da medula óssea, geralmente causada por:

    - Toxicidade farmacológica (p. ex., fármacos antineoplásicos, **clozapina**)
    - Exposição à radiação, incluindo radioterapia
    - Doenças da medula óssea (p. ex., anemia aplásica idiopática, leucemias)
    - Redução de resposta à eritropoetina ou diminuição de sua produção (p. ex., insuficiência renal crônica, artrite reumatoide, AIDS)
- Destruição excessiva de eritrócitos (p. ex., anemia hemolítica); esta possui muitas causas, inclusive as *hemoglobinopatias* (como a anemia falciforme), reação adversa a fármacos e reações imunológicas que deram errado.

AGENTES HEMATHNICOS

O uso de agentes hematínicos, em geral, é apenas um adjuvante ao tratamento da doença de base causadora da anemia – por exemplo, cirurgia para câncer de cólon (uma causa comum de deficiência de ferro) ou medicações anti-helmínticas para pacientes com ancilostomose (uma causa frequente de anemia em partes da África e Ásia; ver Capítulo 56). Às vezes, o tratamento consiste em interromper o uso da medicação agressora, como, por exemplo, um fármaco anti-inflamatório não esteroide que esteja causando hemorragia do trato gastrintestinal (ver Capítulo 27).

FERRO

O ferro é um metal de transição com duas propriedades importantes relevantes para o seu papel biológico, a capacidade de existir em diversos estados de oxidação e de formar complexos de coordenação estáveis.

O organismo de um homem de 70 kg contém aproximadamente 4 g de ferro, 65% dos quais circulam no sangue em forma de hemoglobina. Cerca de metade do restante encontra-se armazenada em fígado, baço e medula óssea, principalmente como *ferritina* e *hemossiderina*. O ferro nessas moléculas está disponível para síntese de hemoglobina. O restante, que não

está disponível para síntese de hemoglobina, é encontrado na mioglobina, nos citocromos e em várias enzimas.

A distribuição e a renovação (*turnover*) do ferro no homem adulto médio estão ilustradas na Tabela 26.1 e na Figura 26.1. Os valores correspondentes para uma mulher são aproximadamente 45% inferiores. Como a maior parte do ferro corporal faz parte – ou destina-se a ser parte – da hemoglobina, o resultado clínico mais óbvio da deficiência de ferro é a anemia, sendo que a única indicação para o tratamento com ferro é o tratamento ou a profilaxia da anemia ferropriva.

Tabela 26.1 Distribuição de ferro corporal em homem sadio de 70 kg.

Proteína	Tecido	Quantidade de ferro (mg)
Hemoglobina	Eritrócitos	2.600
Mioglobina	Músculo	400
Enzimas (citocromos, catalase, guanilato ciclase etc.)	Fígado e outros tecidos	25
Transferrina	Plasma e líquido extracelular	8
Ferritina e hemossiderina	Fígado	410
	Baço	48
	Medula óssea	300

(Dados retirados de Jacobs, A., Worwood, M., 1982. Chapter 5. In: Hardisty, R.M., Weatherall, D.J. (Eds). Blood and Its Disorders. Blackwell Scientific, Oxford.)

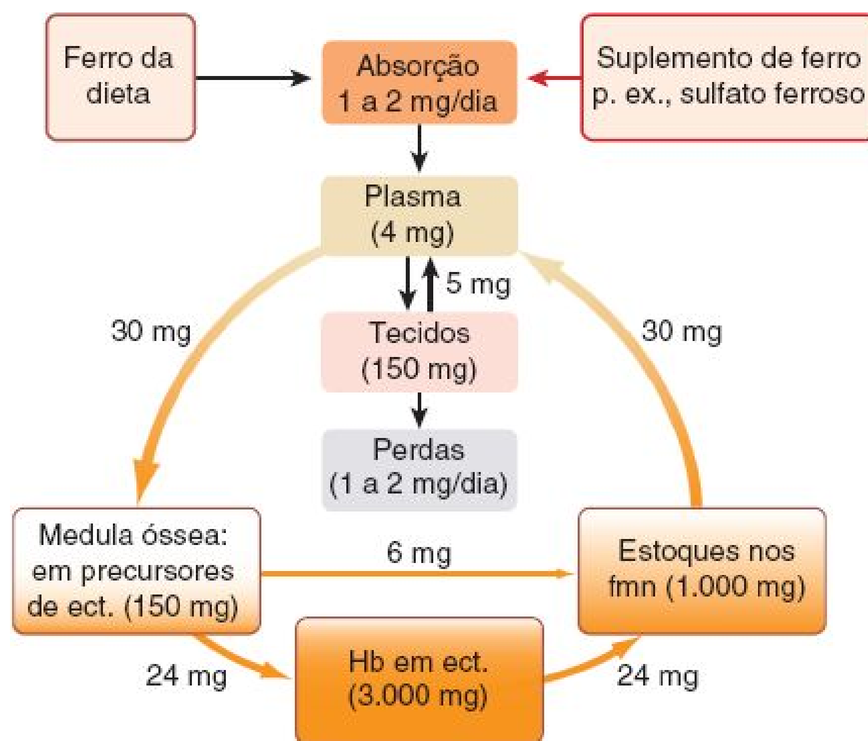


Figura 26.1 **Distribuição e renovação (*turnover*) do ferro corporal.** As quantidades ao lado das setas indicam as quantidades normais transferidas a cada dia. A transferência de 6 mg de precursores de eritrócitos para fagócitos representa células "abortadas" que fracassaram em desenvolver-se para eritrócitos funcionais. *Hb*, hemoglobina; *fmn*, fagócitos mononucleares (principalmente em fígado, baço e medula óssea); *ect.*, eritrócitos.

A hemoglobina é constituída de quatro subunidades de cadeias proteicas (globinas), cada qual contendo um grupo heme. Este consiste em um anel porfirínico tetrapirrólico que contém ferro no estado ferroso (Fe^{2+}). Cada grupo heme pode transportar uma molécula de oxigênio, que se liga reversivelmente ao Fe^{2+} e a um resíduo de histidina da cadeia de globina. Essa ligação reversível é a base do transporte de oxigênio.

Renovaзro e equilнbrio do ferro

As necessidades diárias normais de ferro são de aproximadamente 5 mg para homens, 15 mg para crianças em fase de crescimento e mulheres em idade fértil (que menstruam). Uma grávida precisa de uma quantidade de ferro 2 a 10 vezes maior do que essa, em virtude da demanda fetal e do aumento das necessidades maternas.[1] A dieta média na Europa ocidental fornece 15 a 20

mg/dia de ferro, basicamente por meio da carne vermelha. O ferro na carne vermelha geralmente está presente na forma de heme, e cerca de 20 a 40% do ferro do grupo heme estão disponíveis para absorção.

▼ O ser humano está adaptado para absorver ferro na forma de heme. Acredita-se que uma das razões pelas quais o homem moderno enfrenta dificuldades em manter o equilíbrio do ferro (estimam-se 500 milhões de pessoas com deficiência de ferro no mundo) seja que a mudança da caça para o cultivo de grãos há 10.000 anos fez com que a carne na dieta fosse substituída por cereais, que possuem pouco ferro utilizável. O ferro não hêmico na dieta se encontra principalmente no estado férrico, o qual precisa ser convertido ao estado ferroso para ser absorvido. Os sais de ferro têm baixa solubilidade no pH neutro do intestino delgado; entretanto, o ferro se dissolve no estômago e se liga a um transportador de mucoproteína. Na presença de ácido ascórbico, frutose e vários aminoácidos, o ferro se desliga de seu carregador, formando complexos solúveis de baixo peso molecular que permitem que permaneça na forma solúvel no intestino. O ácido ascórbico estimula a absorção do ferro em parte quelando ferro em complexos solúveis de ferro-ascorbato e em parte pela redução do ferro no estado férrico em sua forma mais solúvel, como ferroso. A **tetraciclina** forma um quelato de ferro insolúvel, prejudicando a absorção de ambas as substâncias.

A quantidade de ferro na dieta e os vários fatores que afetam sua disponibilidade são, pois, determinantes importantes da sua absorção, mas a regulação da absorção de ferro é função da mucosa intestinal, influenciada pelos depósitos corporais de ferro. Como não existe nenhum mecanismo regulador da eliminação de ferro, o mecanismo absortivo desempenha papel essencial no equilíbrio do ferro, dado ser o único mecanismo pelo qual o ferro corporal é controlado.

A absorção de ferro ocorre no duodeno e na porção proximal do jejuno, e é um processo de dois estágios envolvendo a captura através da “borda em escova” para as células da mucosa, e depois a sua transferência para o plasma. O segundo estágio, que é o limitante da velocidade, é dependente de energia. O ferro hêmico da dieta é absorvido em forma de heme intacta, sendo o ferro liberado na célula mucosa pela ação da heme-oxidase. O ferro não hêmico é absorvido no estado ferroso. Dentro da célula, o ferro ferroso é oxidado a íon férrico, que se liga a um transportador intracelular, uma proteína semelhante à transferrina; o ferro é então ou armazenado na célula mucosa como *ferritina* (se os estoques corporais de ferro forem altos), ou passa para o plasma (se os estoques forem baixos).

▼ O ferro é transportado no plasma ligado à *transferrina*, uma betaglobulina com dois pontos de ligação para o ferro em estado férrico. Normalmente, os pontos de ligação estão saturados em cerca de 30% apenas. A qualquer momento, o plasma contém 4 mg de ferro, sendo que a renovação diária é de cerca de 30 mg (ver Figura 26.1). A maior parte do ferro que entra no plasma deriva de fagócitos mononucleares, após a degradação de eritrócitos senescentes. A absorção e a mobilização intestinal de ferro dos depósitos corporais contribuem apenas com pequenas quantidades. A maior parte do ferro que sai do plasma a cada dia é usada para a síntese de hemoglobina por precursores eritrocitários (eritroblastos). Estes possuem receptores que se ligam à transferrina, liberando-a novamente quando sua carga de ferro foi capturada.

O ferro é armazenado em duas formas: ferritina solúvel e *hemossiderina* insolúvel. A ferritina está presente em todas as células, mas em especial nos fagócitos mononucleares do fígado, baço e medula óssea, onde ocorre em concentrações elevadas. Ela também está presente no plasma. O precursor da ferritina, a *apoferritina*, é uma proteína de peso molecular 450.000, constituída por 24 subunidades polipeptídicas idênticas que formam uma cavidade onde podem ser armazenados 4.500

átomos de ferro. A apoferritina capta ferro no estado ferroso, oxida o mesmo e deposita o íon férrico no seu interior. Nessa forma, ela constitui a ferritina, a forma primária de armazenamento do ferro, a partir da qual este pode ser mais rapidamente mobilizado. O tempo de vida dessa proteína repleta de ferro é de apenas alguns dias. A hemossiderina é uma forma de degradação da ferritina em que os núcleos com ferro de várias moléculas de ferritina se agregam, após a desintegração parcial das porções externas das proteínas.

O ferro não é dos metais mais solúveis, explicando a necessidade de ligação à transferrina (enquanto transportado pelo corpo) e à ferritina para a utilização intracelular (a ferritina é encontrada sobretudo dentro das células, mas também pode existir no plasma, transportando o ferro para dentro das células). No plasma, a ferritina contém pouco ferro, uma vez que dois terços dos depósitos corporais de ferro estão dentro dos eritrócitos, existindo mais ferritina do que ferro livre não ligado no corpo. O processamento lento do ferro absorvido da dieta, transportado no corpo pela transferrina e armazenado dentro das células pela ferritina, significa que a maior parte do ferro útil encontra-se nos eritrócitos, sendo o processamento rápido deste a principal fonte de ferro liberado. O ferro ligado à ferritina plasmática, no entanto, se encontra em equilíbrio com a ferritina armazenada nas células, e sua concentração no plasma (margem normal 40 a 100 ng/ml) é um indicador clínico útil para estimar os estoques corporais totais de ferro; valores inferiores a 40 ng/ml indicam deficiência moderada de ferro, mesmo com hemoglobina, morfologia dos eritrócitos, concentração de ferro sérico e saturação de transferrina normais; valores inferiores a 20 e 10 ng/ml indicam anemia moderada a grave, respectivamente.

O organismo não tem como eliminar o ferro ativamente. Pequenas quantidades deixam o organismo por meio da descamação das células da mucosa contendo ferritina, e quantidades ainda menores saem na bile, no suor e na urina. Perde-se diariamente um total de cerca de 1 mg. O equilíbrio de ferro é, portanto, essencialmente dependente do mecanismo de absorção ativo da mucosa intestinal. Essa absorção é influenciada pelos estoques de ferro no organismo, mas o mecanismo preciso desse controle não está esclarecido. O equilíbrio do ferro está ilustrado na Figura 26.1. Visto que os eritrócitos contêm aproximadamente 0,6 mg de ferro por mililitro de sangue, a perda de apenas alguns mililitros por dia aumenta substancialmente a necessidade diária de ferro.

Administraзro de ferro

O ferro é geralmente administrado por via oral, por exemplo, na forma de **sulfato ferroso**. Outros sais para administração oral são os sais **ferrosos succinato**, **gliconato** ou **fumarato**.

Em indivíduos incapazes de absorver o ferro oral em virtude de síndromes de má absorção ou como resultado de procedimentos cirúrgicos ou condições inflamatórias acometendo o trato gastrintestinal, pode ser necessária a administração parenteral (fora do canal alimentar) de ferro (p. ex., **ferrodextrana**, **sacarato de hidróxido férrico**). Essas formas também são usadas em pacientes que não toleram preparações orais e em pacientes com insuficiência renal crônica ou anemia induzida por quimioterapia sob tratamento com eritropoetina (pp. 339-341). A ferrodextrana pode ser administrada por injeção intramuscular profunda ou infusão intravenosa lenta; o sacarato de hidróxido férrico é administrado lentamente IV. Fez-se uma pequena dose inicial por causa do risco de reação anafilactoide.

■ Efeitos adversos

Os efeitos adversos da administração oral de ferro são dose-dependentes e incluem náuseas, cólicas abdominais e diarreia. O ferro parenteral pode

causar reações anafilactoides (ver Capítulo 58). O ferro é um nutriente importante para alguns patógenos e existe a preocupação de que poderia agravar o curso clínico da infecção. Por esse motivo, geralmente evita-se tratamento com ferro durante infecções.

A *toxicidade aguda por ferro*, normalmente observada em crianças pequenas que ingeriram comprimidos de ferro atrativamente coloridos como se fossem balas, pode provocar gastrite necrosante grave com vômitos, hemorragia e diarreia, seguida de colapso circulatório.

Usos clínicos dos sais de ferro



Para tratamento de anemia ferropriva, que pode ser causada por:

- *Perda sanguínea crônica* (p. ex., menorragia, ancilostomose, câncer de cólon)
- *Aumento da demanda* (p. ex., na gravidez e na primeira infância)
- *Ingesta dietética inadequada* (incomum em países desenvolvidos)
- *Absorção inadequada* (p. ex., após gastrectomia ou em doenças como a doença celíaca, uma intolerância à proteína do trigo, o glúten, mediada imunologicamente que lesa a mucosa intestinal).

■ Sobrecarga de ferro

A toxicidade crônica por ferro, ou sobrecarga de ferro, ocorre nas anemias hemolíticas crônicas que requerem transfusões de sangue frequentes, como as *talassemias* (um grande grupo de anomalias genéticas da síntese da cadeia de globina) e a *hemocromatose* (uma doença genética de armazenamento de ferro com aumento da absorção de ferro, acarretando lesões em fígado, ilhotas de Langerhans, articulações e pele).[2]

O tratamento da toxicidade aguda e crônica por ferro inclui o uso de agentes quelantes de ferro, como a **desferroxamina**. Esses fármacos formam um complexo com ferro no estado férrico que, ao contrário do ferro não ligado, é excretado na urina. A desferroxamina não é absorvida pelo intestino. Para tratar a sobrecarga de ferro crônica (p. ex., na talassemia), é necessário ser administrada por infusão subcutânea lenta, várias vezes por

semana. Para tratar a sobrecarga de ferro aguda, é necessária a administração por via intramuscular ou intravenosa (bem como intragástrica para sequestrar o ferro não absorvido). A **deferiprona** é um quelante de ferro absorvida VO, usada como tratamento alternativo para a sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia maior, incapazes de receber a desferroxamina. Entre os efeitos adversos potencialmente graves estão a agranulocitose e outras discrasias sanguíneas. O **deferasirox** é semelhante, mas pode causar hemorragia gastrintestinal.

Ferro 

- Ferro é importante para a síntese de hemoglobina, mioglobina, citocromos e outras enzimas
- Íon férrico (Fe^{3+}) precisa ser convertido em íon ferroso (Fe^{2+}) para ser absorvido no trato gastrintestinal
- A absorção envolve transporte ativo para as células da mucosa no duodeno e jejuno (o íleo proximal), de onde pode ser transportado para o plasma e/ou armazenado intracelularmente em forma de ferritina
- Ferro corporal total é controlado exclusivamente pela sua absorção; na deficiência de ferro, mais ferro é transportado para o plasma e armazenado como ferritina na mucosa do jejuno
- A perda de ferro ocorre basicamente por descamação de células mucosas que contêm ferritina
- Ferro no plasma encontra-se ligado à transferrina, e a maior parte é usada para eritropoese. Parte é armazenada como ferritina em outros tecidos. O ferro de eritrócitos senescentes entra no plasma para ser reutilizado
- A principal preparação terapêutica é o **sulfato ferroso**; o **sacarato de ferro** pode ser administrado por infusão intravenosa
- Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrintestinais. A ingestão de altas doses causa efeitos tóxicos graves; tal intoxicação aguda pode ser tratada com **desferroxamina**, um quelante de ferro também usado na sobrecarga crônica de ferro em doenças como a talassemia.

БCIDO FYLICO E VITAMINA B_{12}

A vitamina B_{12} e o ácido fólico, necessários para a síntese de DNA e, consequentemente, para a proliferação celular, são constituintes essenciais da dieta humana. Suas ações bioquímicas são interdependentes (ver boxe de pontos-chave, p. 339), e o tratamento com ácido fólico corrige algumas, mas

não todas, das características da deficiência de vitamina B_{12}. A deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico afeta os tecidos com renovação (*turnover*) celular rápida, particularmente a medula óssea. Entretanto, a deficiência de vitamina B_{12} também causa alterações neuronais importantes, as quais não são corrigidas (ou podem até piorar) pelo tratamento com ácido fólico. A deficiência dessas vitaminas causa *hematopoese megaloblástica*, na qual ocorre diferenciação eritroblástica alterada e eritropoese defeituosa na medula óssea. Surgem precursores eritrocíticos grandes anormais na medula, com uma alta relação RNA:DNA decorrente da diminuição da síntese de DNA. Os eritrócitos circulantes anormais ("macrócitos" – p. ex., eritrócitos grandes) são células grandes e frágeis, geralmente com morfologia distorcida. A anemia é geralmente acompanhada de leucopenia moderada e trombocitopenia (*i. e.*, contagem baixa de leucócitos e plaquetas), e os núcleos dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) são estruturalmente anormais (hipersegmentados – quando os jovens PMN amadurecem, o seu núcleo adquire "lóbulos" com forma de pequenas protuberâncias, levando à hipersegmentação em células pós-maduras. Os núcleos dos megaloblastos – os precursores dos eritrócitos macrócitos em pacientes com deficiência de B_{12} ou ácido fólico – são funcionalmente assíncronos e fracamente ativos, comparados com as células com menos quantidade de ferro. As alterações neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B_{12} incluem neuropatia periférica e demência, assim como *degeneração combinada subaguda*[3] da medula espinal. A deficiência de ácido fólico é causada por insuficiência dietética, especialmente durante o aumento da demanda (p. ex., durante a gravidez – especialmente importante devido à conexão entre deficiência de folato e defeitos do tubo neural do feto [ver Capítulo 58], ou devido à hemólise crônica em pacientes com hemoglobinopatias como a *anemia falciforme* – ver p. 341). A deficiência de vitamina B_{12}, entretanto, geralmente decorre de diminuição da absorção (p. 338).

Бcido fylico

Alguns aspectos da estrutura e do metabolismo do folato são abordados nos Capítulos 51 e 57, visto que vários fármacos antibacterianos e antineoplásicos importantes são antimetabólitos que interferem na síntese de

folato (também conhecido como vitamina B_9) em microrganismos ou células tumorais. O fígado e as verduras verdes são fontes ricas de folato. Em adultos sadios fora da gestação, a necessidade diária é de cerca de 0,2 mg, mas esta se encontra aumentada durante a gravidez. O desenvolvimento neural fetal saudável, em particular, requer quantidade suficiente de folatos na dieta da mãe, levando, ainda, a defeitos no seu desenvolvimento neural fetal caso estas quantidades sejam insuficientes.

■ Mecanismo de ação

A redução do ácido fólico, catalisada pela *di-hidrofolato redutase* em dois estágios, gera *di-hidrofolato* (FH_2) e *tetra-hidrofolato* (FH_4), cofatores que transferem grupamentos metil (transferências de um carbono) em várias vias metabólicas importantes. O FH_4 é essencial para a síntese do DNA devido ao seu papel como cofator na síntese de purinas e pirimidinas. Também é necessário para as reações que envolvem o metabolismo de aminoácidos.

O FH_4 é importante para a conversão do desoxiuridilato monofosfato (DUMP) a desoxitimidilato monofosfato (DTMP). Essa reação é limitante na síntese de DNA em mamíferos e é catalisada pela timidilato sintetase, com o FH_4 atuando como doador de metil.

■ Aspectos farmacocinéticos

Terapeuticamente, o ácido fólico é administrado por via oral e absorvido no íleo. O metil-FH_4 é a forma na qual o folato geralmente é transportado no sangue e entra nas células. Ele é funcionalmente inativo até ser desmetilado em uma reação dependente de vitamina B_{12} (p. 338). O folato é captado pelos hepatócitos e pelas células da medula óssea por transporte ativo. Dentro das células, o ácido fólico é reduzido e recebe um grupo formil antes de ser convertido à forma ativa de poliglutamato. O **ácido folínico**, um FH_4 sintético, é convertido muito mais rapidamente à forma de poliglutamato.

Usos clínicos do ácido fólico e da vitamina B_{12} (hidroxocobalamina)



Ácido fólico (vitamina B_9)

- Tratamento de anemia megaloblástica resultante da deficiência de folato, que pode ser causada por:
  - *Dieta pobre* (comum em alcoólatras)
  - *Síndromes de má absorção*
  - Fármacos (p. ex., **fenitoína**)
- Tratamento ou prevenção de toxicidade por **metotrexato**, um antagonista do folato (ver Capítulos 27 e 57)
- Profilaticamente em indivíduos com risco de desenvolver deficiência de folato, por exemplo:
  - *Mulheres grávidas* e *antes da concepção* (especialmente se houver risco de defeitos congênitos)
  - *Prematuros*
  - Pacientes com *anemias hemolíticas crônicas graves*, incluindo as hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme).

Vitamina B_{12} (hidroxocobalamina)

- Tratamento da *anemia perniciosa* e outras causas de deficiência de vitamina B_{12}
- Profilaticamente após cirurgias que removam o local de produção do fator intrínseco (estômago) ou de absorção de vitamina B_{12} (íleo terminal).

■ Efeitos adversos

Não ocorrem efeitos indesejados mesmo com altas doses de ácido fólico – exceto, possivelmente, na presença de deficiência de vitamina B_{12}, quando é possível que a administração de ácido fólico possa melhorar a anemia e ao mesmo tempo exacerbar a lesão neurológica. Por isso, é importante

determinar se a anemia megaloblástica é causada por deficiência de folato ou de vitamina B_{12} e tratá-la apropriadamente.

Vitamina B_{12}

A vitamina B_{12}, também denominada cobalamina, corrige a anemia perniciosa. A preparação da vitamina B_{12} usada em terapia é a **hidroxocobalamina**, derivada de culturas de microrganismos. As principais fontes dietéticas são carne (especialmente o fígado, onde é armazenada), ovos e laticínios. Para serem ativas, as cobalaminas precisam ser convertidas em *metilcobalamina* (metil-B_{12}) ou 5'-*desoxiadenosilcobalamina* (ado-B_{12}). A dieta europeia de um indivíduo médio contém 5 a 25 μg de vitamina B_{12} ao dia, e a necessidade diária é de 2 a 3 g. A absorção requer *fator intrínseco* (uma glicoproteína secretada pelas células parietais gástricas). A vitamina B_{12}, complexada com o fator intrínseco, é absorvida por transporte ativo no íleo terminal. O estômago normal secreta fator intrínseco em grande excesso, mas em pacientes com anemia perniciosa (uma doença autoimune em que ocorre atrofia da mucosa gástrica) ou após gastrectomia total, o fornecimento de fator intrínseco é inadequado para a manutenção da absorção de vitamina B_{12} a longo prazo. A remoção cirúrgica do íleo terminal, por exemplo, para tratamento da doença de Crohn (ver Capítulo 31), pode também prejudicar a absorção de B_{12}.

A vitamina B_{12} é transportada no plasma por proteínas de ligação chamadas *transcobalaminas*. É armazenada no fígado, com uma quantidade total no organismo de aproximadamente 4 mg. Esse estoque é tão desproporcionalmente grande em comparação à necessidade diária que, se a absorção de vitamina B_{12} for subitamente interrompida – como ocorre após gastrectomia total – somente dentro de 2 a 4 anos os sinais da deficiência se manifestarão.

■ Mecanismo de a3ro

▼ A vitamina B_{12} é necessária para duas principais reações bioquímicas em seres humanos.

Conversão de metil-FH4 em FH4. As atividades metabólicas da vitamina B_{12} e do ácido fólico estão ligadas à síntese de DNA. Também é por meio dessa via que o tratamento com folato/vitamina B_{12} pode diminuir a concentração sérica de homocisteína. Como o aumento das concentrações de homocisteína pode gerar efeitos vasculares deletérios (ver Capítulo 24, Tabela 24.1), este fato pode trazer potenciais implicações terapêuticas e em saúde pública. A reação envolve a conversão tanto de metil-FH_4 a FH_4 como de homocisteína a metionina. A enzima responsável (*homocisteína-metionina metiltransferase*) requer vitamina B_{12} como cofator e metil-FH_4 como doador de grupos metil. O grupo metil de metil-FH_4 é primeiramente transferido para a vitamina B_{12} e depois à homocisteína para formar metionina. A deficiência de vitamina B_{12}, então, aprisiona o folato na forma metil-FH_4 inativa, depletando, assim, as coenzimas folato poliglutamato necessárias para a síntese de DNA. A síntese de metionina dependente de vitamina B_{12} também afeta a síntese de coenzimas folato poliglutamato por mecanismo adicional. O substrato preferido para a síntese de poliglutamato é o formil-FH_4, e a conversão de FH_4 a formil-FH_4 requer um doador de formato como a metionina.

Isomerização de metilmalonil-CoA em succinil-CoA. Esta reação de isomerização é parte de uma via na qual o propionato é convertido em succinato. Por meio desta via, o colesterol, os ácidos graxos de cadeia ímpar, alguns aminoácidos e a timina podem ser usados para gliconeogênese ou para a produção de energia via ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ATC). Como a coenzima B_{12} (ado-B_{12}) é um cofator essencial, a metilmalonil-CoA se acumula na deficiência de vitamina B_{12}. Isso distorce o

padrão de síntese de ácidos graxos no tecido neural e pode ser a base da neuropatia decorrente de deficiência de vitamina B_{12}.

■ Administraзro de vitamina B_{12}

Quando a vitamina B_{12} é usada terapeuticamente (como **hidroxocobalamina**), sua administração é, em geral, feita por via parenteral[4] porque, como explicado anteriormente, a deficiência de vitamina B_{12} costuma ser resultado de má absorção. Os pacientes com anemia perniciosa requerem tratamento por toda a vida, com uma dose de ataque seguida de injeções de manutenção a cada 3 meses. A hidroxocobalamina não causa efeitos adversos.

FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOЙTICOS

A cada 60 s, um ser humano precisa produzir cerca de 120 milhões de granulócitos e 150 milhões de eritrócitos, bem como numerosas células mononucleares e plaquetas.[5] As células responsáveis por essa produtividade impressionante derivam de um número relativamente pequeno de células-tronco pluripotentes autorrenováveis geradas durante a embriogênese. A manutenção da hematopoese requer, por um lado, um equilíbrio entre a autorrenovação das células-tronco e, por outro, a diferenciação nos diversos tipos de células sanguíneas. Os fatores envolvidos no controle desse equilíbrio são os *fatores de crescimento hematopoéticos*, que direcionam a divisão e a maturação da progênie dessas células ao longo das oito linhagens de desenvolvimento possíveis (Figura 26.2). Esses fatores de crescimento são citocinas, glicoproteínas altamente potentes que atuam em concentrações de 10^{-12} a 10^{-10} mol/ℓ. Elas estão presentes no plasma em concentrações muito baixas em condições basais, mas, mediante um estímulo, suas concentrações podem aumentar dentro de algumas horas em 1.000 vezes ou mais. A *eritropoetina* regula a linhagem eritrocitária, e o sinal para sua produção é a perda de sangue e/ou diminuição da tensão de oxigênio tecidual. Os *CSF* regulam as divisões mieloides da linhagem leucocitária, e o principal estímulo para sua produção é infecção (ver também Capítulo 7).

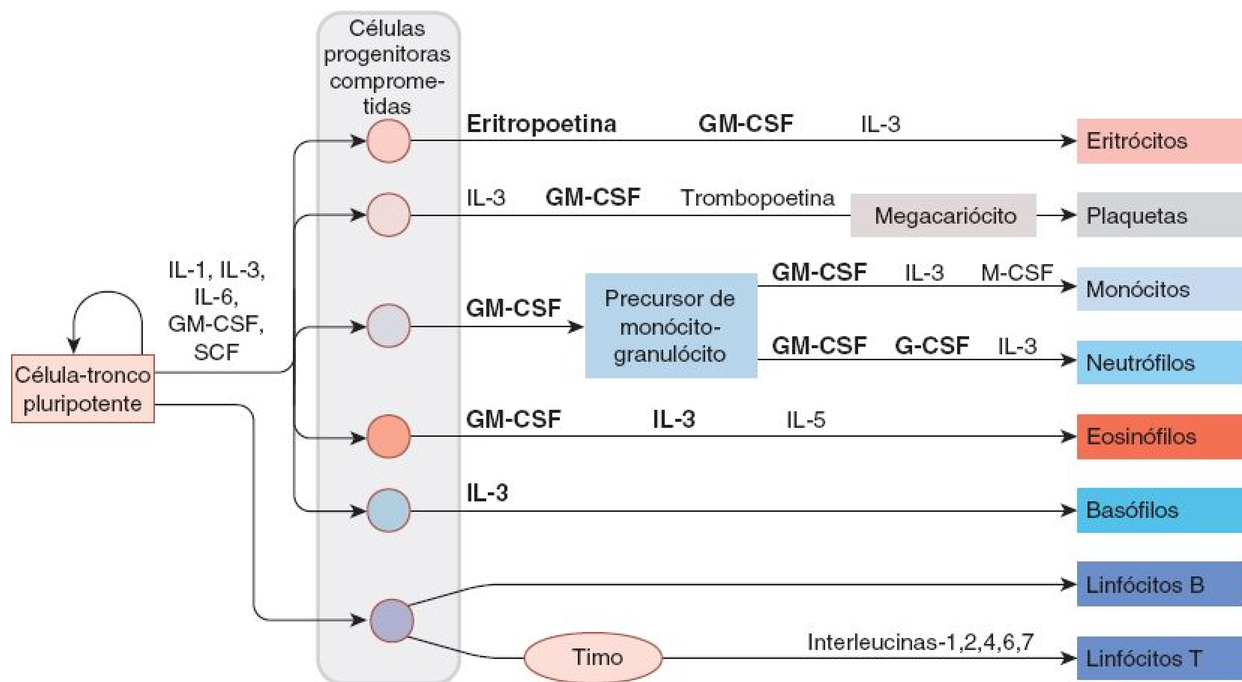


Figura 26.2 **Fatores de crescimento hematopoéticos na diferenciação de células sanguíneas.** Vários dos fatores mostrados em negrito encontram-se disponíveis para uso clínico (ver texto). A maioria das células T geradas no timo morre por apoptose; aquelas que emergem são células T CD4 ou CD8. As cores usadas para as células sanguíneas maduras refletem sua aparência em preparações reveladas com corantes comuns (e pelas quais algumas foram denominadas). *CSF* (*colony-stimulating factor*), fator estimulante de colônias; *G-CSF*, CSF de granulócitos; *GM-CSF*, CSF de granulócitos-macrófagos; *IL-1*, interleucina-1; *IL-3*, interleucina-3 ou multi-CSF; *M-CSF*, CSF de macrófagos; *SCF* (*stem cell factor*), fator de células-tronco. (Ver também Capítulo 7.)

Vitamina B_{12} e ácido fólico 

Tanto a vitamina B_{12} como o ácido fólico são necessários para a síntese de DNA. As deficiências afetam particularmente a eritropoese, causando anemia megaloblástica macrocítica.

Ácido fólico (vitamina B_9)

- Ocorre captação ativa de ácido fólico pelas células e redução a tetra-hidrofolato (FH_4) pela di-hidrofolato redutase; glutamatos extras são, então, adicionados
- Poliglutamato é um cofator (um transportador de unidades de um carbono) na síntese de purinas e pirimidinas (especialmente timidilato).

Vitamina B_{12} (hidroxocobalamina)

- A vitamina B_{12} requer fator intrínseco (uma glicoproteína) secretado por células parietais gástricas para absorção no íleo terminal
- É armazenada no fígado
- É necessária para:
  - Conversão de metil-FH_4 (forma inativa de FH_4) na forma ativa formil-FH_4, a qual, após a poliglutamação, constitui-se em cofator na síntese de purinas e pirimidinas
  - Isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA
- Sua deficiência geralmente ocorre na anemia perniciosa, que resulta da má absorção causada pela ausência de fator intrínseco do estômago. Causa doença neurológica, bem como anemia
- A vitamina B_{12} é administrada por via parenteral a cada 3 meses para tratamento da anemia perniciosa.

A eritropoetina recombinante (**epoetina**)[6] e o CSF de granulócitos recombinante (**filgrastim**, **lenograstim, pegfilgrastim**) são usados clinicamente (ver adiante); a *trombopoetina* é fabricada na forma recombinante, porém há preocupações sobre seu efeito na progressão de

tumores (ela ativa uma proteína da superfície celular que é um produto oncogênico) e tem sido associada a efeitos adversos graves mediados imunologicamente. Alguns dos outros fatores de crescimento hematopoéticos (p. ex., interleucina-3, interleucina-5 e várias outras citocinas) são descritos no Capítulo 7.

Eritropoetina

A eritropoetina é uma glicoproteína produzida nas células justatubulares no rim e também nos macrófagos; estimula as células progenitoras eritroides comprometidas a proliferar e produzir eritrócitos (Figura 26.2). As eritropoetinas recombinantes humanas são produzidas em células de mamíferos em cultura (porque as suas propriedades farmacocinéticas dependem essencialmente do grau de glicosilação, uma modificação pós-tradução que ocorre em mamíferos, mas não tão previsivelmente em células de bactérias) e utilizadas no tratamento de anemia causada por deficiência de eritropoetina, como, por exemplo, em pacientes com doença renal crônica, AIDS ou câncer. A epoetina (eritropoetina recombinante humana) existe em diversas formas (alfa, beta, teta e zeta). Tem meia-vida plasmática de cerca de 5 h, sendo administrada por injeção 3 vezes/semana. A **darbepoetina**, uma forma hiperglicosilada, tem meia-vida mais prolongada e pode ser administrada com menor frequência, a cada 1 a 4 semanas; o **betaepoetina metoxipolietilenoglicol** é outra preparação com meia-vida prolongada. A epoetina e a darbepoetina são administradas por via intravenosa ou subcutânea, com uma resposta maior após a injeção subcutânea e mais rápida após injeção intravenosa.

As epoetinas estão chegando ao final da proteção de patente (p. ex., o original **Procrit**) e os primeiros produtos “biossimilares” foram licenciados (como **Binocrit** e **Retacrit** em 2017 e 2018, respectivamente). Diferentemente da situação das entidades moleculares químicas pequenas, em que os critérios para bioequivalência são relativamente incontroversos – Capítulo 9 –, as macromoléculas produzidas biologicamente podem variar marcadamente com alterações de produção aparentemente pequenas, e têm muitas oportunidades para formar produtos imunologicamente distintos durante a cultura das células.

■ Efeitos adversos

Sintomas transitórios semelhantes aos da gripe são comuns. Hipertensão também é frequente e pode causar encefalopatia com cefaleia, desorientação e, às vezes, convulsões. Pode ocorrer deficiência de ferro, uma vez que mais ferro se torna necessário para suprir a eritropoese aumentada. A viscosidade sanguínea aumenta à medida que o hematócrito (p. ex., a fração do sangue ocupada pelos eritrócitos) sobe, aumentando o risco de trombose, especialmente durante diálise. Há relatos de uma condição crônica devastadora conhecida como aplasia eritrocítica pura (PRCA; do inglês, *pure red cell aplasia*), relacionada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes direcionados contra a eritropoetina, que inativam o hormônio endógeno, bem como o produto recombinante (Berns, 2013). Essa tem sido uma grande preocupação com implicações diretas para o controle de qualidade entre lotes de produtos biológicos e, indiretamente, para o licenciamento de produtos biossimilares.

> ▼ Anteriormente a 1998, foram publicados apenas 3 casos de PRCA associada ao tratamento com epoetina. Naquele ano, em resposta às preocupações sobre a encefalopatia espongiforme transmitida por bovinos (“a doença das vacas loucas”), a formulação da principal marca foi alterada, sendo a albumina sérica humana (usada para estabilizar o produto) substituída por polissorbato 80 e glicina. A incidência de PRCA aumentou abruptamente com aproximadamente 250 casos documentados em 2002, sendo que muitos dos pacientes morreram ou ficaram completamente dependentes de transfusões sanguíneas. Uma grande proporção havia sido tratada com a formulação nova. O mecanismo pelo qual a alteração na fabricação levou à alteração da imunogenecidade permanece um tema em debate (Locatelli *et al*., 2007), mas o empacotamento e o armazenamento foram alterados em 2003 e, desde então, a incidência de PRCA diminuiu (Figura 26.3). A conclusão é que a imunogenecidade é imprevisível e pode ser causada por alterações aparentemente

pequenas na fabricação e no armazenamento (Kuhlmann e Marre, 2010).

■ Usos clнnicos

A deficiência de ferro ou folato deve ser corrigida antes do início do tratamento. Geralmente são necessárias preparações parenterais de ferro (p. 336). A hemoglobina deve ser monitorada e mantida na faixa de 10 a 12 g/dℓ para evitar os efeitos adversos descritos anteriormente. Os agentes estimulantes de eritrócitos podem ser utilizados, mas existem graves efeitos adversos cardiovasculares e trombóticos que podem ocorrer, com risco de morte. O uso clínico da epoetina é resumido no boxe clínico adiante.

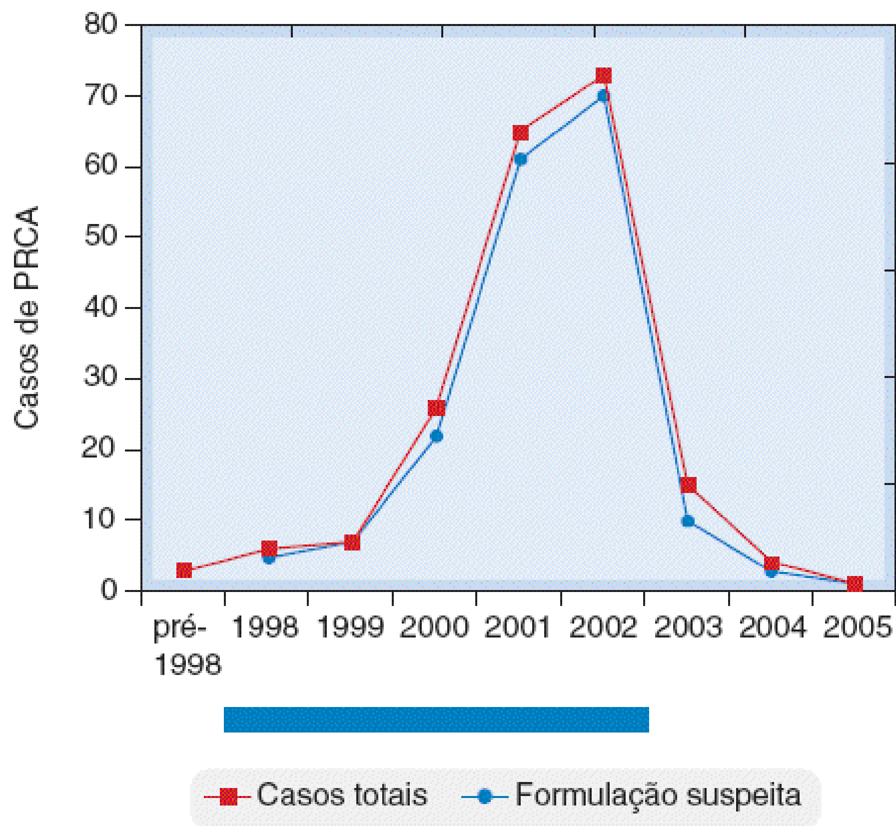


Figura 26.3 **Incidência da aplasia eritrocítica pura (PRCA) relacionada com a introdução de uma alteração na formulação da principal marca de epoetina, em 1998.** A incidência aumentou marcadamente e a formulação suspeita (*azul*) foi responsável por quase todos os casos positivos para o anticorpo antieritropoetina (*vermelho*); a formulação e as instruções para a sua administração e armazenamento foram alterados de novo em 2003, com um

subsequente declínio abrupto da PRCA. O período em que a formulação suspeita estava em uso está indicado pelo *retângulo azul*. (Redesenhada de Kuhlmann e Marre, 2010.)

Fatores estimulantes de colônias

CSF são citocinas que estimulam a formação de colônias em maturação de leucócitos, observáveis em culturas de tecido. Eles estimulam células progenitoras comprometidas específicas a proliferar (ver Figura 26.2) e também promovem diferenciação irreversível. As células precursoras responsivas contêm receptores de membrana para CSF específicos e podem expressar receptores para mais de um fator, permitindo, assim, interações colaborativas entre fatores.

O *CSF de granulócitos* é produzido principalmente por monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e controla primariamente o desenvolvimento dos neutrófilos, aumentando sua proliferação e maturação, estimulando a liberação dos *pools* de armazenamento na medula óssea e incrementando sua função. As formas recombinantes (o **filgrastim**, que não é glicosilado, e o **lenograstim** glicosilado) são usadas terapeuticamente. O **pegfilgrastim** é um derivado do filgrastim conjugado com polietilenoglicol ("peguilado"), que tem o efeito de prolongar sua duração de ação.

A *trombopoetina*, originada em fígado e rins, estimula a proliferação e a maturação dos megacariócitos para formar as plaquetas. A trombopoetina recombinante é um alvo terapêutico tentador, mas terrivelmente decepcionante. A trombocitopenia é um limitante da toxicidade previsível de muitos regimes em oncologia (ver Capítulo 57), e um meio para atenuar isso teria muito valor. A trombopoetina recombinante, aparentemente a resposta lógica para essa necessidade, foi fabricada e aumentou a contagem de plaquetas em voluntários saudáveis e pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia moderada. No entanto, em estudos anteriores com indivíduos saudáveis, doses repetidas de um produto peguilado provocaram o aparecimento de anticorpos neutralizantes e, consequentemente, prolongaram a trombocitopenia (Li *et al*., 2001), lembrando a experiência com a eritropoetina (ver Figura 26.3) em que diferenças sutis entre produtos biológicos e mediadores naturais levaram a efeitos adversos muito graves, imunologicamente mediados. O **eltrombopague** (uma pequena molécula agonista administrada por via oral)

e o **romiplostim** (um análogo de proteína de fusão dimerizado que se liga e ativa os receptores da trombopoetina por intermédio da via JAK/STAT, administrado por via subcutânea) são agonistas da trombopoetina aprovados para o tratamento de pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) que não responderam a outros tratamentos como a esplenectomia. O eltrombopague também é utilizado para aumentar a contagem de plaquetas nos pacientes com anemia aplásica.

Fatores de crescimento hematopoéticos 

Eritropoetina

- Regula a produção de eritrócitos
- É administrada por vias intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal
- Pode causar sintomas transitórios semelhantes aos da gripe, hipertensão, deficiência de ferro e aumento da viscosidade sanguínea
- Encontra-se disponível como epoetina para tratamento de pacientes com anemia causada por insuficiência renal crônica
- Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos
- Estimula os progenitores neutrofílicos
- Está disponível como **filgrastim**, **pegfilgrastim** ou **lenograstim**; é administrada parenteralmente.

Usos clínicos da epoetina 

- Anemia da *insuficiência renal* crônica
- Anemia durante quimioterapia antineoplásica
- Prevenção de anemia associada à *prematuridade* (são usadas formulações sem preservantes, pois o álcool benzílico, que era utilizado como preservante, foi associado a uma síndrome tóxica fatal em neonatos)
- Para aumentar o rendimento de sangue autólogo antes da *doação de sangue*
- Anemia da *AIDS* (exacerbada pela **zidovudina**).

Usos clínicos dos fatores estimulantes de colônias

Os fatores estimulantes de colônias são utilizados em centros especializados:

- Para reduzir a gravidade/duração da neutropenia induzida por fármacos citotóxicos durante:
  - *Quimioterapia* intensiva com necessidade de *resgate com medula óssea* autóloga
  - Após *transplante de medula óssea*
- Para coleta de *células progenitoras*
- Para expandir o número de células progenitoras coletadas *ex vivo* antes de sua reinfusão
- Para neutropenia persistente em *infecção avançada pelo HIV*
- Na *anemia aplásica*.

■ Administraзro e efeitos adversos

O filgrastim e o lenograstim são administrados por via subcutânea ou por infusão intravenosa. O pegfilgrastim é administrado por via subcutânea. Efeitos gastrintestinais, febre, dor óssea, mialgia e *rash* cutâneo são efeitos adversos reconhecidos; efeitos menos frequentes incluem infiltrações pulmonares e aumento do fígado ou do baço.

ANEMIA HEMOLHTICA

A anemia associada ao aumento da destruição de eritrócitos pode decorrer de causas genéticas (p. ex., doença falciforme, talassemia, hemoglobinúria paroxística noturna) ou de uma variedade de causas não genéticas, como autoimunidade, infecções ou reações adversas causadas por fármacos, incluindo hemólise.

▼ A causa da *anemia falciforme* é uma mutação no gene que codifica para a cadeia de betaglobina hemoglobina, resultando na substituição de um único aminoácido. Quando desoxigenada, a hemoglobina anormal (hemoglobina S) pode polimerizar-se, alterando as propriedades físicas dos eritrócitos (que se deformam, assumindo uma forma de "foice", daí o nome) e danificando as membranas celulares. Isso pode bloquear a microcirculação, causando crises dolorosas, e a hemólise pode causar a redução da disponibilidade de óxido nítrico (ver Capítulo 21), resultando em efeitos adversos cardiovasculares, observados quando a depleção de NO pela hemoglobina extracelular provoca respostas hipertensivas agudas que geralmente ocorrem durante hemólise massiva (Schaer *et al*., 2013). A polimerização e a gravidade da doença são marcadamente reduzidas quando outras formas de hemoglobina (A e F) estão presentes.

A *hemoglobinúria paroxística noturna* (HPN) é uma forma de anemia hemolítica, rara e anteriormente intratável, causada pela expansão clonal de células-tronco hematopoéticas com mutações somáticas que impedem a formação de glicofosfatidilinositol (GPI), que ancora muitas proteínas à superfície celular, deixando a célula suscetível à hemólise mediada pelo complemento. Além da anemia, os pacientes com HPN sofrem de outros problemas, incluindo trombose, crises de dor abdominal e hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23).

FБRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DE ANEMIAS HEMOLHTICAS

A **hidroxicarbamida** (também conhecida como **hidroxiureia**) é um fármaco citotóxico que vem sendo utilizado há décadas para reduzir a contagem de plaquetas e eritrócitos em pacientes com *policitemia rubra vera* (uma anomalia mieloproliferativa que afeta principalmente a linhagem de eritrócitos) ou para o tratamento de leucemia mieloide crônica. É, ainda, utilizada na anemia das células falciformes, reduzindo a frequência de crises dolorosas (Charache *et al*., 1995; Wang *et al*., 2011; Weatherall, 2011).

■ Mecanismo de aзrо

A hidroxicarbamida inibe a síntese de DNA por inibição da *ribonucleotídio redutase* e é específica para a fase S (ver Capítulo 6). Aumenta a hemoglobina F circulante, enquanto reduz a hemoglobina S. O metabolismo da hidroxicarbamida gera óxido nítrico, que pode contribuir para seu efeito benéfico na doença falciforme. Parte do seu efeito benéfico na redução das crises dolorosas pode estar relacionado aos efeitos anti-inflamatórios secundários à sua ação citotóxica.

■ Administraзrо e efeitos adversos

A hidroxicarbamida é administrada oralmente 1 vez/dia em uma dose diária mais baixa do que a utilizada para o tratamento de doenças malignas; doses reduzidas são utilizadas em pacientes com função renal comprometida. A contagem de elementos figurados do sangue e a hemoglobina F são monitoradas, e a dose é ajustada apropriadamente. Uma vez estabilizadas, o tratamento pode ser mantido indefinidamente.

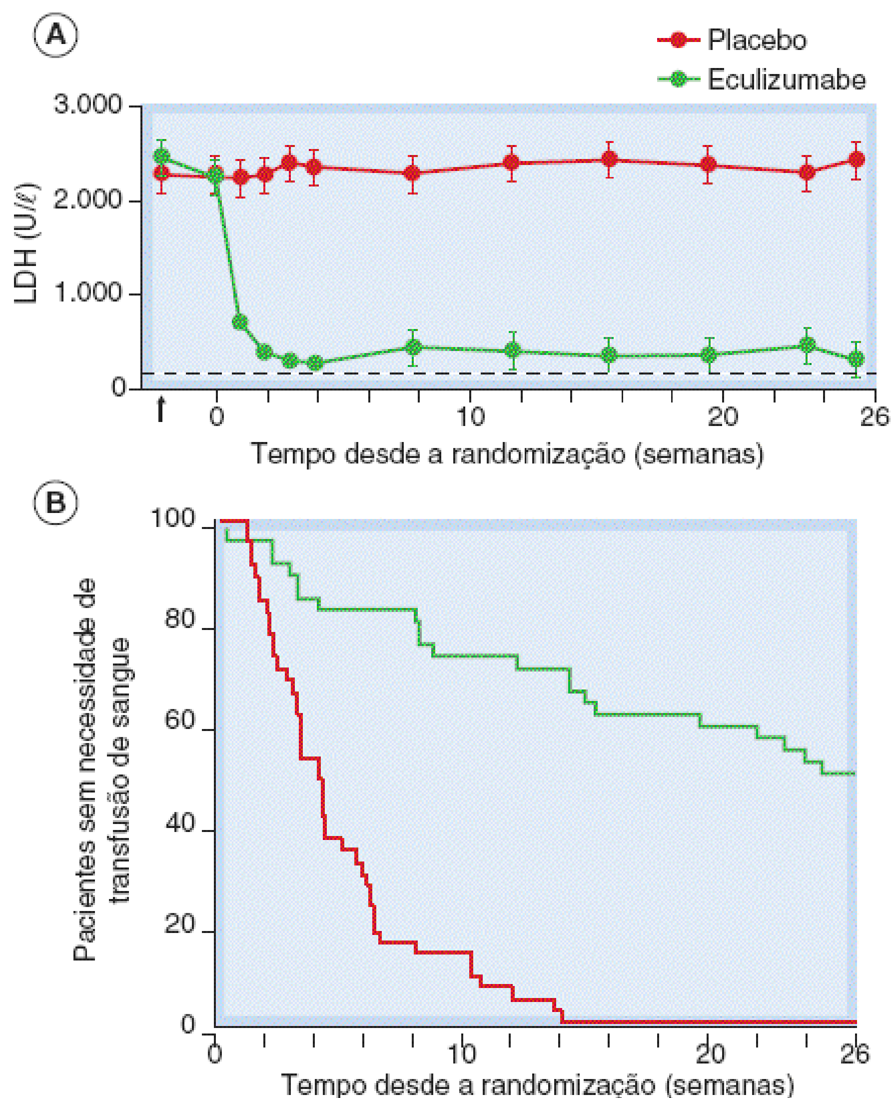


Figura 26.4 **Efeito do eculizumabe em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A.** Efeito na atividade da lactato desidrogenase (LDH) plasmática, um indicador de hemólise. A linha tracejada horizontal mostra o limite superior da atividade normal. A seta mostra o nível basal no ensaio (n = 44 no grupo placebo, n = 43 no grupo eculizumabe, $p < 0,001$). **B.** Curvas de Kaplan-Meier para o tempo da primeira transfusão durante o tratamento para os mesmos pacientes mostrados em (**A**) ($p < 0,001$). (Redesenhada de Hillmen *et al*., 2006.)

Os efeitos adversos mais comuns são mielossupressão, náuseas e *rashes*. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade e potenciais efeitos adversos sobre a espermatogênese. Quando utilizada para tratar doenças

malignas, existe risco aumentado de malignidades secundárias, mas tal não foi observado ao tratar os pacientes com anemia das células falciformes.

O **eculizumabe**, licenciado para o tratamento da HPN, é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o terminal da proteína C5 do complemento (ver Capítulo 18). Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado em 87 pacientes, o tratamento com eculizumabe reduziu dramaticamente a hemólise e a necessidade de transfusões durante 6 meses de tratamento (Figura 26.4). Os pacientes têm de receber vacinação meningocócica antes do tratamento. Este é administrado por infusão intravenosa, semanalmente por 4 semanas, e depois aproximadamente a cada 2 semanas. Os efeitos adversos graves incluem infecção, principalmente infecção meningocócica, mas são incomuns. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleias e lombalgias.

Na maioria das formas de anemia hemolítica o tratamento é sintomático (p. ex., analgesia nas crises dolorosas em pacientes com anemia falciforme) e de suporte (p. ex., atenção ao balanço hídrico, terapia com oxigênio, transfusão sanguínea quando essencial, tratamento da sobrecarga de ferro, fornecimento adequado de ácido fólico para suportar a renovação aumentada dos eritrócitos e, em alguns casos, antibióticos e imunização). A anemia hemolítica aguda associada a autoanticorpos pode responder ao tratamento com glicocorticoides (ver Capítulo 34).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Fishbane, S., 2009. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. Kidney Int. 75, 358–365.

Fishman, S.M., Christian, P., West, K.P., 2000. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. Public Health Nutr. 3, 125–150.

Kurzrock, R., 2005. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited. Clin. Cancer Res. 11, 1361–1367. (*Progresso lento, ver Li et al. adiante*)

Ferro e deficiência de ferro

Andrews, N.C., 1999. Disorders of iron metabolism. N. Engl. J. Med. 341, 1986–1995.

Provan, D., Weatherall, D., 2000. Red cells, II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 355, 1260–1268.

Toh, B.H., van Driel, I.R., Gleeson, P.A., 1997. Pernicious anaemia. N. Engl. J. Med. 337, 1441–1448. (*Imunopatogenese de anemia perniciosa; figuras excelentes*)

EPO e aplasia eritrocítica pura

Berns, J.S., 2013. Pure red cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. http://www.uptodate.com/contents/pure-red-cell-aplasia-due-to-anti-erythropoietin-antibodies.

Kuhlmann, M., Marre, M., 2010. Lessons learned from biosimilar epoietins and insulins. Br. J. Diab. Vasc. Dis. 10, 90–97.

Locatelli, F., Del Vecchio, L., Pozzoni, P., 2007. Pure red-cell aplasia "epidemic" – mystery completely revealed? Perit. Dial. Int. 27 (Suppl. 2), S303–S307.

Fatores estimulantes de colônias

Lieschke, G.J., Burges, A.W., 1992. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte–macrophage colony-stimulating factor. N. Engl. J. Med. 327, 1–35, 99–106. (*Revisões abrangentes que valem a pena ser lidas*)

Mohle, R., Kanz, L., 2007. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion. Semin. Hematol. 44, 193–202.

Anemias hemolíticas

Charache, S., Terrin, M.L., Moore, R.D., et al., 1995. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle-cell-anemia. N. Engl. J. Med. 332, 1317–1322. (*Teste importante, aleatório [randomizado] e controlado que evidencia a eficácia e a segurança após um acompanhamento médio de 21 meses*)

Hillmen, P., Young, N.S., Schubert, J., et al., 2006. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 355, 1233–1243. (*Eculizumabe é uma terapia eficaz para HPN*)

Schaer, D.J., Buehler, P.W., Alayash, A.I., Belcher, J.D., Vercellotti, G.M., 2013. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. Blood 121, 1276–1284.

Wang, W.C., Ware, R.E., Miller, S.T., et al., 2011. for the BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet 377, 1663–1672. (*Ensaio clínico de referência em crianças*)

Weatherall, D.J., 2011. Hydroxycarbamide for sickle-cell anaemia in infancy. Lancet 377, 1628–1630. (*Bom artigo sobre o conhecimento e os mecanismos da*

hidroxicarbamida)

Trombopoetina e trombocitopenia prolongada

Li, J., Yang, C., Xia, Y., et al., 2001. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 98, 3241–3248.

[1] Cada gestação “custa” à mãe 680 mg de ferro, o equivalente a 1.300 mℓ de sangue, em razão das demandas fetais adicionadas às necessidades da expansão do volume sanguíneo e da perda de sangue no parto.

[2] O “diabetes bronzeado” – em que a sobrecarga crônica de ferro é tratada por meio de hemorragias repetidas, um dos poucos usos modernos desse que já foi um “remédio” quase universal; a policitemia vera é outra (causada por mutações nos precursores de eritrócitos que aumentam a sua proliferação).

[3] ”Combinada” porque tanto a coluna lateral como a dorsal da medula são afetadas, gerando sintomas tanto motores quanto sensitivos.

[4] Pelo menos em países anglo-saxônicos; na França, são oralmente administradas altas doses de vitamina B_{12} para alcançar a absorção suficiente para a eficácia terapêutica, apesar da ausência de fator intrínseco. Qualquer método é uma melhora da “dieta do fígado” de Minot e Murphy, criada em 1925, que exigia o consumo de enormes quantidades de fígado cru! – não importa quão ruim seja o sabor da vitamina B_{12}, tem que ser melhor que isso!

[5] Essa é a totalidade do genoma replicado fielmente pelo menos por 200 milhões de novas células sanguíneas todos os minutos – o corpo humano é uma máquina verdadeiramente notável.

[6] O primeiro agente terapêutico a ser produzido pela tecnologia recombinante, por Amgen em 1989 – um grande sucesso comercial, levando à emergência de uma nova indústria biotecnológica – embora com alguns momentos de ansiedade (ver Figura 26.3).

Fármacos Anti-inflamatórios e Imunossupressores

27

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo aborda os principais grupos de fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores, incluindo as suas aplicações terapêuticas nas diferentes doenças inflamatórias e imunes. Ainda que em geral associada a doenças como a artrite reumatoide, a inflamação forma um componente significativo em muitas, se não na maioria, das doenças encontradas na clínica, e, em consequência, os anti-inflamatórios são extensamente empregados em todos os ramos da medicina. Em 2016, apenas na Inglaterra, foram realizadas 33,5 milhões de prescrições para esses medicamentos. Por outro lado, uma vez que muitos destes fármacos estão disponíveis para venda livre, eles são amplamente utilizados sem prescrição pelo público em geral.

INTRODU3ГO

Os fármacos anti-inflamatórios podem ser divididos, de forma conveniente, em sete grandes grupos:

- Fármacos que inibem a enzima ciclo-oxigenase (COX) – os *anti-inflamatórios não esteroides* (AINE) e os *coxibes*
- Fármacos antirreumáticos – os chamados *antirreumáticos modificadores da doença* (ARMD), incluindo alguns imunossupressores

- Glicocorticoides
- Anticitocinas e outros agentes biológicos
- Anti-histamínicos utilizados para o tratamento da inflamação alérgica
- Fármacos usados especificamente para controlar a gota.

Neste capítulo, descrevemos primeiramente os efeitos terapêuticos, mecanismos de ação e efeitos indesejáveis comuns aos AINE e estudamos, em mais detalhe, o ácido acetilsalicílico, o paracetamol e os fármacos seletivos para a COX-2. Os fármacos antirreumáticos compreendem um grupo bastante variado e incluem fármacos imunossupressores, também utilizados para tratar outras doenças autoimunes e prevenir a rejeição de transplantes de órgãos. Os glicocorticoides são descritos no Capítulo 34, mas são discutidos de maneira breve neste capítulo. Em seguida, consideramos a "revolução" biofarmacêutica que alterou o panorama terapêutico para os pacientes com doença grave. Por fim, consideramos os fármacos usados no controle da gota e os antagonistas dos receptores H_1 da histamina, usados em afecções alérgicas agudas.

INIBIDORES DA CICLO-OXIGENASE

Este grupo compreende os AINE[1] "tradicionais" (no sentido histórico), assim como os coxibes, que são mais seletivos para a COX-2. Os AINE, às vezes chamados fármacos semelhantes ao *ácido acetilsalicílico*, ou *analgésicos antipiréticos*, estão entre os mais usados de todos os medicamentos. Atualmente existem mais de 50 exemplos diferentes no mercado global; os exemplos comuns estão listados na Tabela 27.1 e algumas estruturas de AINE estão ilustradas na Figura 27.1.

Esses fármacos proporcionam alívio sintomático de febre, dor e edema em artropatia crônica, como ocorre na osteoartrite, na artrite reumatoide e em afecções inflamatórias mais agudas, como fraturas, entorses, traumas esportivos e outras lesões de partes moles. Eles são também úteis no tratamento de dores pós-operatórias, odontológicas, menstruais e para o alívio de cefaleias e enxaqueca. Vários AINE estão à disposição para venda livre e são amplamente usados para tratar dores e desconfortos menores e

outras doenças. Também há diversas formulações disponíveis de AINE, incluindo comprimidos, injeções e géis. Praticamente todos esses fármacos, em especial os AINE "clássicos", podem causar efeitos indesejáveis significativos, sobretudo em idosos. Em geral, agentes mais modernos têm menos ações adversas.

Ainda que haja diferenças entre AINE individuais, sua ação farmacológica primária está relacionada com sua habilidade compartilhada de inibir a enzima COX de ácidos graxos, inibindo, desse modo, a biossíntese de prostaglandinas e tromboxanos. Como explicado no Capítulo 18, há duas isoformas comuns dessa enzima, COX-1 e COX-2 (mas podem existir outras isoformas ainda por caracterizar). Mesmo que estejam estritamente relacionadas (mais de 60% de identidade de sequências) e catalisem a mesma reação, há importantes diferenças entre a expressão e a função dessas duas isoformas. A COX-1 é uma enzima constitutiva expressa na maioria dos tecidos, inclusive nas plaquetas do sangue. Ela desempenha funções de "manutenção" no organismo, estando envolvida em especial na homeostase dos tecidos, e é responsável, por exemplo, pela produção de prostaglandinas com funções em citoproteção gástrica (ver Capítulo 31), agregação plaquetária (ver Capítulo 25), autorregulação do fluxo sanguíneo renal (ver Capítulo 30) e no início do parto (ver Capítulo 36).

Em contraposição, a COX-2 é induzida nas células inflamatórias quando ativadas, por exemplo, pelas citocinas inflamatórias – interleucina (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF)-α (ver Capítulo 19). Deste modo, a isoforma COX-2 é a principal responsável pela produção dos mediadores prostanoides da inflamação (Vane e Botting, 2001). Contudo, existem algumas exceções significativas. A COX-2 é expressa constitutivamente no rim, gerando prostaciclina, que tem um papel na homeostase renal (ver Capítulo 30) e no sistema nervoso central (SNC), em que a sua função ainda não está clara.

Apesar de os AINE diferirem em toxicidade e grau de aceitação e tolerância do paciente, as suas ações farmacológicas são, de modo geral, similares, com algumas exceções importantes. O **ácido acetilsalicílico** tem outras ações farmacológicas qualitativamente diferentes, e o **paracetamol** é uma interessante exceção ao estereótipo geral dos AINE (ver adiante). A Tabela 27.1 fornece algumas notas sobre a seletividade relativa de alguns AINE e coxibes.

Tabela 27.1 **Comparação entre alguns anti-inflamatórios comuns, inibidores da ciclo-oxigenase.**

Tipo	Fármaco	Indicação	Seletividade COX	Comentários
Propionatos	Dexibuprofeno	OA, ME, D, C&E	NT	Enantiômero ativo do ibuprofeno
	Dexcetoprofeno	PO, D, C&E	NT	Isômero do cetoprofeno
	Fenoprofeno	AR, OA, ME, PO	Não seletivo	Profármaco; ativado no fígado
	Felbinaco	ME, OA	NT	Metabólito de fembufeno
	Flurbiprofeno	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Muito seletivo para a COX-1	–
	Ibuprofeno	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Fracamente seletivo para a COX-1	Adequado para crianças
	Cetoprofeno	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletivo para a COX-1	Adequado para doença leve
	Naproxeno	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletivo para a COX-1	Possível segurança CV?
	Ácido tiaprofênico	AR, OA, ME	NT	–
Índoles e derivados	Acemetacina	AR, OA, ME, PO	NT	Éster de indometacina
	Indometacina	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletivo para a COX-1	Adequado para doenças moderadas a graves
	Sulindaco	AR, OA, G, ME	Fracamente seletivo para a COX-2	Profármaco

Oxicames	Meloxicam	AR, OA, EA	Moderadamente seletivo para a COX-2	Possivelmente menos efeitos GI
	Piroxicam	AR, OA, EA	Fracamente seletivo para a COX-2	–
	Tenoxicam	AR, OA, ME	NT	–
Sulfonil e sulfonamida coxibes	Celecoxibe	AR, OA, EA	Moderadamente seletivo para a COX-2	Menos efeitos GI
	Etoricoxibe	AR, OA, G, EA	Muito seletivo para a COX-2	–
	Parecoxibe	PO	NT	Profármaco ativado no fígado
Fenilacetatos	Aceclofenaco	AR, OA, EA	NT	–
	Diclofenaco	AR, OA, G, ME, PO, C&E	Fracamente seletivo para a COX-2	Potência moderada. Vários sais
Fenamatos	Ácido mefenâmico	AR, OA, PO, D	NT	Atividade moderada
	Ácido tolfenâmico	C&E	NT	–
Diversos	Cetorolaco	PO	Altamente seletivo para a COX-1	Utilização essencialmente oftálmica
	Nabumetona	AR, OA	NT	Profármaco ativado no fígado
	Etodolaco	AR, OA	Moderadamente seletivo para a COX-2	Possivelmente menos efeitos GI
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	Utilização essencialmente CV	Fracamente seletivo para a COX-1	Componente de muitos

	medicamentos OTC. Impróprio para crianças

As classes químicas desses AINE também são mostradas, porque por vezes são referidas dessa forma.

EA, espondilite anquilosante; *CV*, cardiovascular; *D*, dismenorreia; *G*, gota aguda; *GI*, gastrintestinal; *C&E*, cefaleia e enxaqueca; *ME*, lesões musculoesqueléticas e dor; *NT*, não testado; *OA*, osteoartrite; *OTC*, *over-the-counter* (medicamentos não sujeitos a prescrição); *PO*, dor pós-operatória; *AR*, artrite reumatoide.

(Dados de British National Formulary 2017 e os dados da seletividade para a COX foram testados por Warner e Mitchell, 2004 e 2008.)

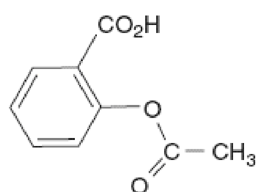
MECANISMO DE A3ГO

Em 1971, Vane *et al*. demonstraram que os AINE inibem a biossíntese de prostaglandinas por meio da ação direta na enzima COX, e estabeleceram a hipótese de que esta única ação explica a maioria das suas ações terapêuticas e dos efeitos colaterais. Desde então, isso foi confirmado por numerosos estudos.

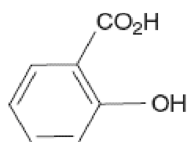
▼ As enzimas COX são bifuncionais, com duas atividades catalíticas distintas. Uma etapa de *dioxigenase* é seguida por uma segunda reação, *peroxidase* (ver Capítulo 18). A COX-1 e a COX-2 são enzimas contendo heme que existem em forma de homodímeros anexados a membranas intracelulares. Curiosamente, apenas um monômero está catalitica-mente ativo de cada vez. A ligação dos AINE a um monômero da COX consegue inibir a atividade catalítica de todo o complexo dimérico. A COX-1 e a COX-2 são estruturalmente semelhantes; ambas contêm um canal hidrofóbico no qual se ancoram o ácido araquidônico ou outros substratos de ácidos graxos para que a reação de oxigenação possa prosseguir.

A maioria dos AINE inibe apenas a reação de dupla oxigenação inicial. São geralmente inibidores "competitivos reversíveis"

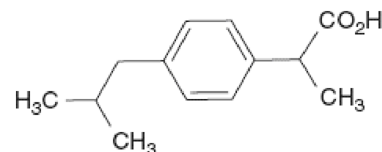
rápidos de COX-1, mas existem diferenças na cinética. A inibição de COX-2 é mais dependente do tempo e costuma ser irreversível. Para bloquear as enzimas, os AINE penetram no canal hidrofóbico, formando pontes de hidrogênio com um resíduo de arginina na posição 120, impedindo, desse modo, que os substratos (ácidos graxos) entrem no domínio catalítico. No entanto, a alteração de um único aminoácido (isoleucina por valina na posição 523) na estrutura da entrada desse canal na COX-2 forma uma "protuberância" no canal que não é encontrada na COX-1. Isso é importante para compreender por que alguns fármacos, especialmente aqueles com grupos laterais grandes contendo enxofre, são mais seletivos para a isoforma COX-2 (Figura 27.2). O ácido acetilsalicílico, contudo, é uma anomalia. Ele entra no local ativo, acetila uma serina na posição 530 e inativa a COX irreversivelmente. Esta é a base dos efeitos prolongados do ácido acetilsalicílico sobre plaquetas. Curiosamente, a COX inativada pelo ácido acetilsalicílico pode ainda produzir alguns hidroxiácidos, mas não consegue produzir o intermediário endoperoxidase necessário para a síntese de prostanoides.



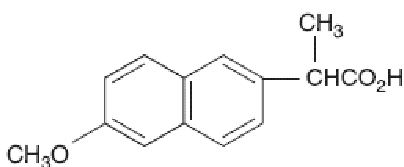
Ácido acetilsalicílico



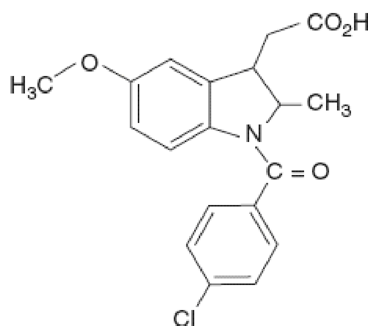
Ácido salicílico



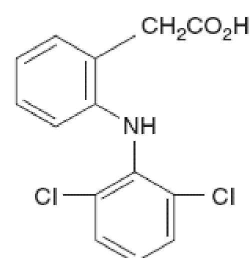
Ibuprofeno



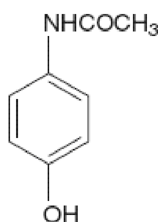
Naproxeno



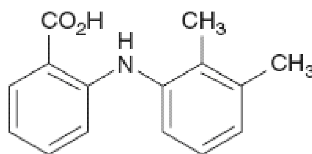
Indometacina



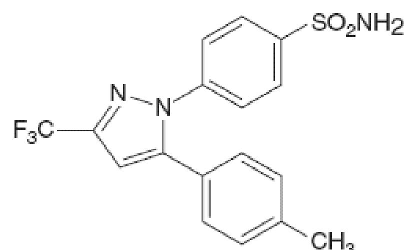
Diclofenaco



Paracetamol



Ácido mefenâmico



Celecoxibe

Figura 27.1 **Características estruturais significativas de alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e coxibes.** O ácido acetilsalicílico contém um grupamento acetil que é responsável pela inativação da enzima ciclo-oxigenase (COX). O ácido salicílico é o produto final quando o ácido acetilsalicílico é desacetilado, mas estranhamente apresenta atividade anti-inflamatória própria. O paracetamol é um agente analgésico de uso comum, também de estrutura simples. Os AINE mais “clássicos” são ácidos carboxílicos. Entretanto, os coxibes (o exemplo aqui mostrado é o celecoxibe) geralmente contêm grupamentos sulfonamida ou sulfona. Pensa-se que estes são importantes na determinação da seletividade da molécula, pois impedem o acesso ao canal hidrofóbico da enzima COX-1 (ver Figura 27.2).

Ações terapêuticas dos inibidores da ciclo-oxigenase (COX)



Esses fármacos inibem as enzimas COX e, logo, a síntese de prostanoides nas células inflamatórias. Provavelmente, a inibição da isoforma COX-2 é essencial para os efeitos terapêuticos, que incluem:

- *Efeito anti-inflamatório:* a diminuição da prostaglandina E_2 e da prostaciclina reduz a vasodilatação e, indiretamente, o edema. O acúmulo de células inflamatórias não sofre redução direta
- *Efeito analgésico:* diminuição da geração de prostaglandinas significa menos sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. O alívio da cefaleia provavelmente decorre da diminuição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas
- *Efeito antipirético:* no SNC, a interleucina-1 libera prostaglandinas, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, causando febre. Os AINE impedem esse mecanismo.

AINE importantes são **ácido acetilsalicílico**, **ibuprofeno**, **naproxeno**, **indometacina**, **piroxicam** e **paracetamol**. Agentes mais modernos com inibição mais seletiva de COX-2 (e, desse modo, com menos efeitos adversos sobre o trato gastrintestinal) incluem **celecoxibe** e **etoricoxibe**.

EFEITOS FARMACOLYGICOS

Todos os AINE têm efeitos muito semelhantes aos do ácido acetilsalicílico, o arquétipo dos AINE, que foi introduzido na clínica médica nos anos 1890. O perfil farmacológico desses fármacos está no boxe de pontos-chave.

A maioria dos AINE tradicionais inibe tanto a COX-1 como a COX-2, embora a sua potência relativa para cada isoforma seja diferente. Acredita-se que a ação anti-inflamatória (e provavelmente a maioria das ações analgésicas e antipiréticas) dos AINE esteja relacionada à inibição de COX-2, enquanto seus efeitos indesejáveis – particularmente os que afetam o trato gastrintestinal (GI) – resultem sobretudo de sua inibição de COX-1.

Compostos com ação inibitória seletiva sobre COX-2 estão hoje em uso clínico; no entanto, apesar de esses fármacos apresentarem menos efeitos GI adversos, não estão nem perto de serem tão bem tolerados como esperado. Em parte, isso ocorre devido ao fato de muitos pacientes já terem sido expostos a fármacos menos seletivos e já terem sofrido certo comprometimento GI. Dado que a COX-2 também parece ser importante para a cura e a resolução da inflamação, podem-se antecipar os problemas que ainda podem vir a ocorrer. Também existe uma preocupação sobre os efeitos cardiovasculares de todos os AINE quando estes são utilizados cronicamente.

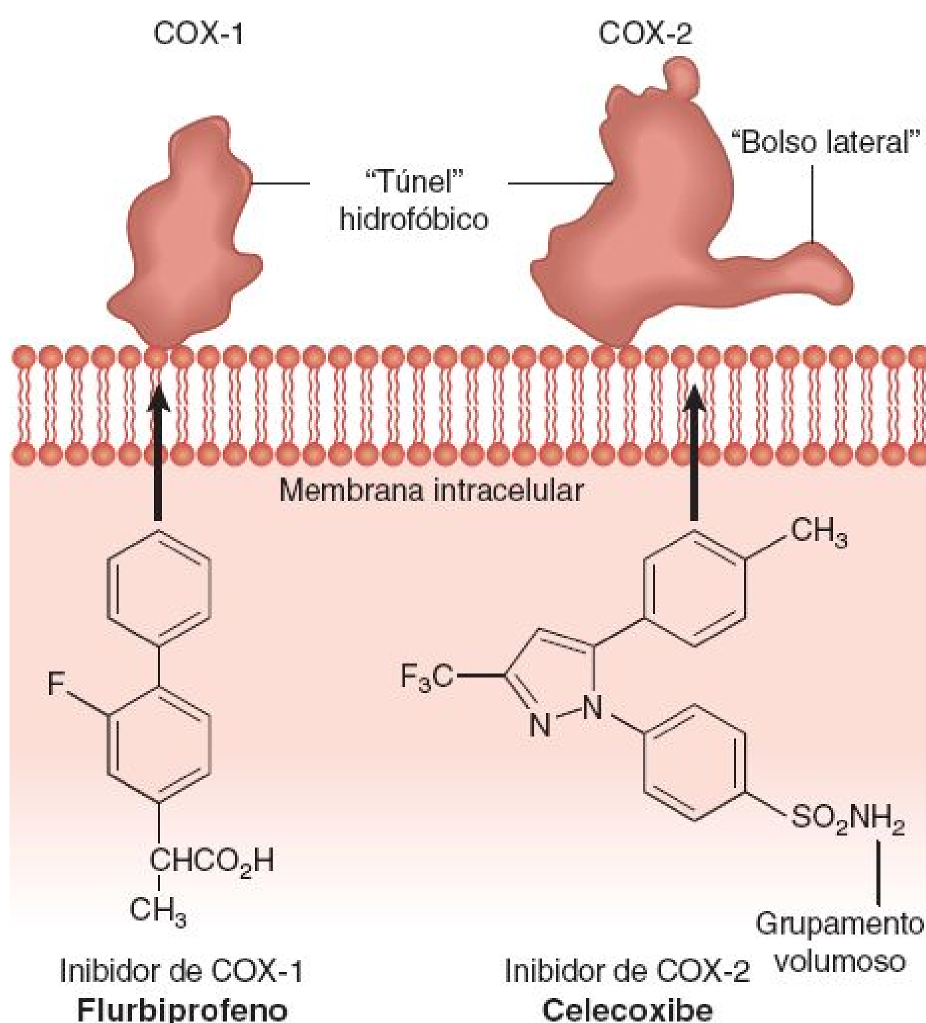


Figura 27.2 **Diagrama esquemático comparando os pontos de ligação de COX-1 e COX-2.** O desenho mostra as diferenças nos pontos de ligação dos AINE nas duas isoformas. Observe que o ponto de ligação da COX-2

caracteriza-se por um “bolso lateral” que pode acomodar grupos relativamente volumosos, tais como o grupamento sulfonamida do celocoxibe, o que impediria seu acesso ao local COX-1. Outros AINE, como o flurbiprofeno (mostrado aqui), podem entrar no local ativo de qualquer das duas enzimas. (Segundo Luong *et al.*, 1996.)

EFEITOS TERAPKUTICOS

Efeitos anti-inflamatyrios

Como descrito nos Capítulos 18 e 19, muitos mediadores coordenam as reações inflamatórias e alérgicas. Os AINE reduzem aqueles componentes em que as prostaglandinas, principalmente as derivadas de COX-2, desempenham um papel significativo. Entre esses componentes estão não só a *vasodilatação* característica (pela redução da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras), mas também o edema da inflamação, pois a vasodilatação facilita e potencializa a ação dos mediadores que aumentam a permeabilidade das vênulas pós-capilares, como a histamina (ver Capítulo 18).

▼ Apesar de eliminarem os sinais e sintomas da inflamação, os AINE apresentam pouca ou nenhuma atividade sobre a doença crônica de base propriamente dita. Como uma classe, eles geralmente não apresentam efeito direto sobre outros aspectos da inflamação, como liberação de citocinas/quimiocinas, migração de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais tóxicos de oxigênio, todos contribuindo para o dano tecidual de condições inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, vasculite e nefrite.

Outras ações além da inibição da COX podem contribuir para os efeitos anti-inflamatórios de alguns AINE. Os radicais de oxigênio reativos produzidos por neutrófilos e macrófagos estão implicados em danos aos tecidos em algumas condições, e alguns AINE (p. ex., **sulindaco**) têm efeitos de eliminação de radicais de oxigênio, bem como atividade inibidora de COX; portanto, podem diminuir os danos nos tecidos. O ácido acetilsalicílico também inibe a expressão do fator de transcrição NFκB (ver Capítulo 3), que

tem papel fundamental na transcrição dos genes dos mediadores inflamatórios.

Efeitos antipiréticos

Os neurônios no hipotálamo controlam o equilíbrio entre a produção e a perda de calor, regulando, assim, a temperatura corporal normal. A febre ocorre quando há um desequilíbrio deste "termostato" hipotalâmico que aumenta a temperatura corporal. Os AINE reajustam o termostato. Uma vez que haja retorno ao ponto de ajuste normal, os mecanismos reguladores da temperatura (dilatação de vasos superficiais, sudorese etc.) entram em ação para reduzir a temperatura. A temperatura corporal normal no homem sadio não é afetada pelos AINE.[2]

> ▼ Os AINE exercem sua ação antipirética fundamentalmente por meio da inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. Durante a infecção, endotoxinas bacterianas provocam a liberação da IL-1 dos macrófagos (ver Capítulo 18). No hipotálamo, essa citocina estimula a geração de prostaglandinas do tipo E que elevam o ponto de ajuste da temperatura. A COX-2 pode ter participação no processo, porque a IL-1 induz essa enzima no endotélio vascular no hipotálamo. Há evidências de que as prostaglandinas não sejam os únicos mediadores de febre e, por isso, os AINE podem ter um efeito antipirético adicional por mecanismos ainda desconhecidos.

Efeitos analgésicos

Os AINE são eficazes contra a dor leve ou moderada, especialmente aquela originada de inflamação ou lesão tecidual. Foram identificados dois locais de ação.

Na periferia, os AINE reduzem a produção de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores para mediadores da inflamação como a bradicinina (ver Capítulos 19 e 43), e são, portanto, eficazes no tratamento de artrite, bursite, dores de origem muscular e vascular, odontalgia,

dismenorreia, a dor do pós-parto e a dor por metástases ósseas. Todas as afecções estão associadas a aumento da síntese local de prostaglandinas como resultado de indução da COX-2. Isoladamente ou em combinação com opioides, diminuem a dor do pós-operatório e, em alguns casos, podem reduzir a necessidade de opioides em até um terço. Sua capacidade de aliviar a cefaleia pode estar relacionada à redução do efeito vasodilatador das prostaglandinas sobre a vasculatura cerebral.

Além desses efeitos periféricos, há uma segunda ação central, na medula espinal e possivelmente em outro local no SNC, menos bem caracterizada. As lesões inflamatórias periféricas aumentam a expressão da COX-2 e a liberação de prostaglandinas na medula, facilitando a transmissão das fibras de dor aferentes para os interneurônios no corno posterior (ver Capítulo 43).

Efeitos adversos

De maneira geral, a carga de efeitos colaterais indesejáveis é alta, provavelmente pelo fato de os AINE serem usados extensamente, por períodos prolongados, e frequentemente na população idosa, mais vulnerável. Quando são usados em doenças articulares (que em geral necessitam de doses razoavelmente elevadas e uso contínuo e prolongado), há alta incidência de efeitos colaterais – sobretudo no trato GI, mas também em fígado, rim, baço, sangue e medula óssea.

Como as prostaglandinas estão envolvidas na citoproteção gástrica, agregação plaquetária, autorregulação vascular renal e indução de trabalho de parto, todos os AINE compartilham um perfil semelhante de efeitos colaterais nesses processos, dependentes de seus mecanismos de ação. Contudo, pode haver outros efeitos indesejáveis adicionais, próprios de membros individuais do grupo. Os fármacos seletivos para COX-2 apresentam menor (porém não desprezível) toxicidade GI.

■ Distъrbios gastrintestinais

Os eventos GI adversos são os efeitos indesejáveis mais comuns dos AINE. Acredita-se que resultem principalmente da inibição da COX-1 gástrica, que sintetiza as prostaglandinas que normalmente inibem a secreção de ácido e protegem a mucosa (ver Capítulo 31, Figura 31.2).

A lesão na mucosa gástrica provoca leves sintomas de desconforto gástrico ("dispepsia") e náuseas, o que em alguns casos progride para a manifestação de hemorragia e ulceração gástrica. Estima-se que 34 a 46% dos usuários de AINE vão sofrer alguma lesão GI que, embora possa ser assintomática, pode associar-se a risco de hemorragia grave e/ou perfuração. Relata-se que esses efeitos GI graves resultam na hospitalização de mais de 100.000 pacientes por ano nos EUA, sendo que cerca de 15% desses pacientes morrem dessa doença iatrogênica (Fries, 1998). Observa-se lesão tanto quando os fármacos são administrados por via oral quanto sistêmica. No entanto, em alguns casos (sendo o ácido acetilsalicílico um bom exemplo), a irritação local da mucosa gástrica causada diretamente pelo próprio fármaco pode provocar a lesão. A administração oral de análogos de prostaglandina de "reposição", como o **misoprostol** (ver Capítulo 31), diminui a agressão gástrica produzida por esses agentes, e, em certas ocasiões, ambos são coprescritos ou combinados em um único comprimido.

Com base em numerosas evidências experimentais, era previsto que os agentes seletivos para COX-2 proporcionassem bom nível de efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, com menos dano gástrico. Dois grandes estudos prospectivos compararam os efeitos GI adversos de dois inibidores altamente seletivos da COX-2 (o **celecoxibe** e o **rofecoxibe)** com aqueles causados por AINE-padrão em pacientes com artrite. Os coxibes mostraram algum benefício, embora os resultados não tenham sido tão claros quanto o esperado. No seguimento da terapia, a situação é complexa porque o grau de inibição das duas isoformas COX depende não apenas da atividade intrínseca do fármaco e da cinética inibitória, mas também da farmacocinética. Warner e Mitchell (2008) sugeriram que a melhor medida de "seletividade" dos AINE consiste no grau em que estes inibem a COX-1 na concentração em que inibem a COX-2 em 80%. No seguimento do tratamento com AINE, pode ocorrer também lesão do intestino delgado. Não é claro se um mecanismo dependente da COX está envolvido.

■ Reaзxes cutвneas

Os *rashes* cutâneos são efeitos indesejáveis idiossincráticos comuns dos AINE, particularmente com o **ácido mefenâmico** (10 a 15% de frequência) e o **sulindaco** (5 a 10% de frequência). Os efeitos vão desde reações

eritematosas leves, urticária e fotossensibilidade até doenças mais graves e potencialmente fatais, incluindo a *síndrome de Stevens-Johnson* (um *rash* bolhoso que se estende para o intestino, ver Capítulo 58), e sua forma mais grave, a *necrólise epidérmica tóxica*[3] (felizmente muito rara). O mecanismo é incerto.

■ Efeitos adversos renais

Doses terapêuticas de AINE em indivíduos saudáveis praticamente não interferem na função renal, mas, em pacientes suscetíveis, causam insuficiência renal aguda, que é reversível por suspensão da terapia (ver Capítulo 58, Tabela 58.1). Isso ocorre devido à inibição da biossíntese dos prostanoides (PGE_2 e PGI_2; prostaciclina) envolvidos na manutenção do fluxo sanguíneo renal, especificamente na vasodilatação compensatória mediada por PGE_2 que ocorre em resposta à ação da norepinefrina ou da angiotensina II (ver Capítulo 30). O risco é maior em recém-nascidos e idosos, assim como em pacientes com doenças cardíacas, hepáticas ou renais ou com redução do volume de sangue circulante.

O consumo crônico de AINE, especialmente seu uso abusivo,[4] pode causar nefropatia analgésica, caracterizada por nefrite crônica e necrose papilar renal (ver Capítulo 30). A **fenacetina** (já retirada do mercado) foi o principal vilão; o paracetamol, um de seus principais metabólitos, é muito menos tóxico. O uso regular de doses prescritas de AINE é menos prejudicial para o rim do que o consumo intenso e prolongado de analgésicos de venda livre no contexto social.

■ Efeitos adversos cardiovasculares

Embora o ácido acetilsalicílico seja amplamente utilizado na clínica pelos seus efeitos antiplaquetários de longa duração (ver adiante), outros AINE geralmente não apresentam essa propriedade e contrapõem-se aos efeitos de alguns fármacos anti-hipertensivos, elevando, portanto, a pressão arterial em pacientes que não estejam sob medicação anti-hipertensiva e levando a eventos cardiovasculares adversos, como acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM). O efeito hipertensivo depende da dose e do tempo e raramente ocorre com uma administração a curto prazo (*i. e.*,

dias). Atualmente, sabe-se que (com exceção do ácido acetilsalicílico em baixa dose) esses efeitos são comuns à maioria dos AINE, em especial após utilização prolongada. Os pacientes com risco cardiovascular preexistente encontram-se particularmente em risco. Alguns fármacos (p. ex., o **naproxeno**) parecem ser mais bem tolerados no que diz respeito a esses efeitos adversos do que outros (Ray *et al*., 2009).

▼ De forma surpreendente, dado que alguns desses fármacos já estão sendo utilizados há cerca de meio século ou mais, isso apenas foi reconhecido como um problema grave durante os ensaios com o rofecoxibe, um inibidor da COX-2, em 2000, após o qual a permanente preocupação com o risco cardiovascular levou à adição de um "aviso no rótulo" em 2002. Os resultados de um ensaio posterior a longo prazo, desenhado para avaliar a atividade anticancerígena do rofecoxibe, confirmaram um aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares após 18 meses de tratamento com o fármaco. Como resultado, a fármaco foi retirado do mercado em 2004.

Os motivos para esses efeitos adversos cardiovasculares foram objeto de grande debate e controvérsia. Uma ideia atrativa era a de que a inibição da produção da prostaciclina (um potente vasodilatador) pela COX-2 no tecido vascular poderia levar a um efeito hipertensivo final (Grosser *et al*., 2006). Essa ideia ganhou atenção quando se demonstrou que os coxibes diminuíam a eliminação urinária dos metabólitos da prostaciclina, sugerindo que a COX-2 era a isoforma dominante responsável pela produção de prostaciclinas na vasculatura. Outros argumentavam que a COX-1 era a isoforma principal no tecido vascular e que os metabólitos da prostaciclina encontrados na urina refletiam, predominantemente, a síntese intrarrenal e não a produção vascular global (Kirby *et al*., 2015). As prostaglandinas são importantes na regulação da liberação da renina pelas células na região da mácula densa e, logo, para a

pressão arterial. Desse modo, a inibição da COX-2 no local poderá ser o mecanismo responsável. Uma explicação alternativa recente é a de que a COX-2 renal controla o sistema metilarginina, suprimindo a liberação da dimetil-arginina assimétrica (ADMA; do inglês, *asymmetrical dimethyl arginate*) pela enzima constitutiva óxido nítrico sintase (NOS; do inglês, *nitric oxide synthase*) (Kirby *et al*., 2016; ver Capítulo 21). O problema ainda não foi resolvido para a satisfação de todos, prosseguindo um debate aceso (e, por vezes, muito aquecido).

■ Outros efeitos adversos

Aproximadamente 5% dos pacientes expostos a AINE apresentam asma sensível ao ácido acetilsalicílico. Não se conhece o mecanismo exato, mas a inibição de COX está relacionada (ver Capítulo 29), e infecções virais preexistentes podem predispor a isso. O ácido acetilsalicílico é o pior agressor, mas há reação cruzada com os outros membros da classe, a não ser no caso dos inibidores seletivos de COX-2 (ver Capítulo 29). Outros efeitos adversos muito menos comuns dos AINE incluem efeitos no SNC, distúrbios na medula óssea e alterações hepáticas, sendo estas últimas mais prováveis se já houver comprometimento renal.[5] A superdosagem de paracetamol causa insuficiência hepática. Todos os AINE (exceto os inibidores da COX-2, incluindo paracetamol em doses terapêuticas) impedem a agregação plaquetária em certa medida, podendo, portanto, prolongar o sangramento. Mais uma vez o ácido acetilsalicílico é o principal problema.

ALGUNS AINE E COXIBES IMPORTANTES

A Tabela 27.1 apresenta uma lista dos AINE de uso comum. O emprego clínico dos AINE está resumido no boxe clínico. Agora veremos alguns dos fármacos mais significantes de maneira mais detalhada.

Бcido acetilsalicнlico

O ácido acetilsalicílico foi um dos primeiros fármacos sintetizados e ainda é um dos mais consumidos em todo o mundo.[6] Trata-se também de um

componente comum em muitas preparações de venda livre (embora cada vez menos). O fármaco em si é relativamente insolúvel, mas os seus sais de sódio e cálcio dissolvem-se de forma rápida em soluções aquosas.

O ácido acetilsalicílico, inicialmente considerado um “burro de carga” anti-inflamatório, é pouco utilizado atualmente com esse propósito, tendo sido suplantado por outros AINE mais bem tolerados. Atualmente, além do seu uso disseminado como um medicamento de venda livre, seu uso clínico é sobretudo como um fármaco cardiovascular, dada sua capacidade de causar prolongada supressão da COX-1 plaquetária e, portanto, reduzir sua agregação (ver Capítulo 25).

Efeitos adversos gerais dos inibidores das ciclo-oxigenases (COX)



Os efeitos adversos – muitos dos quais derivam da inibição da isoforma constitutiva, “de manutenção” da COX-1 – são comuns, particularmente em idosos, e incluem os seguintes:

- *Dispepsia, náuseas, vômitos e outros efeitos GI.* Usuários crônicos podem sofrer lesões gástricas e intestinais, com risco de hemorragia, ulceração e perfuração, que levam à morte. A causa é a supressão de prostaglandinas gastroprotetoras na mucosa gástrica
- *Efeitos cardiovasculares adversos.* Podem ocorrer com muitos AINE e coxibes, assim como estar relacionados com a inibição da COX-2 no rim ou em outro lugar, levando à hipertensão
- *Reações cutâneas.* Mecanismo desconhecido
- *Insuficiência renal reversível.* Observada principalmente em indivíduos com comprometimento da função renal por inibição da vasodilatação compensatória mediada pela prostaglandina I_2/E_2
- *Broncospasmo.* Observado em asmáticos “sensíveis ao ácido acetilsalicílico”. Não ocorre com os coxibes
- *“Nefropatia associada a analgésicos”.* Pode ocorrer após uso contínuo de doses altas de AINE por longo tempo e costuma ser irreversível.
- *Distúrbios hepáticos, depressão da medula óssea.* Relativamente incomuns.

Usos clínicos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) 

Os AINE são amplamente utilizados, porém causam graves efeitos adversos importantes (em especial GI, renais, pulmonares e vasculares relacionados com suas principais ações farmacológicas, assim como efeitos idiossincráticos). De especial risco são os pacientes idosos e aqueles com distúrbios preexistentes. Os principais usos são:

- *Antitrombótico:* por exemplo, **ácido acetilsalicílico** (ver Capítulo 25) para pacientes com alto risco de trombose arterial (p. ex., após IAM). Outros AINE, que causam inibição menos profunda da síntese de tromboxano plaquetário do que o **ácido acetilsalicílico**, *aumentam* o risco de trombose e, se possível, devem ser evitados em indivíduos de alto risco
- *Analgesia* (p. ex., cefaleia, dismenorreia, lombalgia, metástases ósseas, dor pós-operatória):
  - Uso a curto prazo: **ácido acetilsalicílico**, **paracetamol** ou **ibuprofeno**
  - Dor crônica: fármacos mais potentes e com duração de ação mais prolongada (p. ex., **naproxeno**, **piroxicam**), geralmente combinados com um opioide de baixa potência (p. ex., **codeína**, ver Capítulo 43)
  - Para reduzir a necessidade de narcoanalgésicos (o AINE **cetorolaco** é por vezes administrado no pós-operatório para este fim)
- *Anti-inflamatório:* por exemplo, **ibuprofeno**, **naproxeno** para alívio sintomático na artrite reumatoide, gota e distúrbios de partes moles
- *Antipirético:* **paracetamol**.

▼ Enquanto a inibição da função plaquetária é uma característica da maioria dos AINE, o efeito do ácido acetilsalicílico é mais duradouro. Isso ocorre porque o ácido acetilsalicílico acetila de forma irreversível as enzimas COX, e enquanto essas proteínas podem ser substituídas em quase todas as células, as plaquetas, como não têm núcleo (e logo, sem a maquinaria celular para fazer novas proteínas), não são capazes

de fazê-lo, permanecendo inativadas pelo seu tempo de vida (cerca de 10 dias). À medida que uma fração de plaquetas é substituída dia a dia na medula óssea, sua inibição gradualmente diminui. Todavia, é necessária apenas uma pequena dose diária de ácido acetilsalicílico (p. ex., 75 mg/dia) para suprimir a função plaquetária para níveis benéficos em paciente com risco de IAM e outros problemas cardiovasculares (ver Capítulo 25). A visão de que até mesmo os pacientes sem risco se beneficiariam com a utilização profilática do fármaco (prevenção primária) foi desafiada por uma metanálise (Baigent *et al*., 2009), sugerindo que o risco de sangramento GI na população geral supera a ação protetora. Em casos em que existe uma história prévia de episódios cardiovasculares, o uso de ácido acetilsalicílico profilático (prevenção secundária) parece indiscutível.

O uso de ácido acetilsalicílico também foi avaliado para outras indicações, sendo:

- Câncer – especialmente câncer do cólon e retal: o ácido acetilsalicílico (e alguns inibidores da COX-2) pode reduzir a incidência de vários tipos de câncer, embora seja necessário sempre alertar sobre o risco GI (Patrignani e Patrono, 2016)
- Doença de Alzheimer (ver Capítulo 41): evidência epidemiológica sugere que doses de ácido acetilsalicílico, cuidadosamente selecionadas, podem ser benéficas, pelo menos em alguns grupos (Chang *et al*., 2016), embora outros estudos tenham sido menos encorajadores (Waldstein *et al*., 2010)
- Diarreia induzida por radiação.

■ Aspectos farmacocinéticos

Como ácido fraco, o ácido acetilsalicílico não está dissociado (*i. e.*, não ionizado) no ambiente ácido do estômago, facilitando, assim, sua passagem pela mucosa. Contudo, a maior parte da absorção ocorre no íleo, em razão da extensa área de superfície das microvilosidades.

▼ O ácido acetilsalicílico é rapidamente hidrolisado (em 30 min) por esterases no plasma e nos tecidos, em particular no fígado, produzindo *salicilato*. Este composto tem ações anti-inflamatórias próprias (na verdade, foi o anti-inflamatório original do qual o ácido acetilsalicílico foi derivado); o mecanismo não está elucidado de forma clara, porém pode depender da inibição do sistema NFoooooooooooB (ver Capítulo 3) e, apenas secundariamente, da inibição da COX. O salicilato VO já não é usado para tratamento da inflamação, embora seja componente de algumas preparações tópicas. Cerca de 25% do salicilato é oxidado; uma parte é conjugada originando glicuronídio ou sulfato antes da eliminação, e cerca de 25% são eliminados inalterados, sendo que a urina alcalina acelera a eliminação (ver Capítulo 9).

A meia-vida plasmática do ácido acetilsalicílico dependerá da dose, mas a duração de ação não está diretamente relacionada à meia-vida plasmática, em razão da natureza irreversível da reação de acetilação pela qual o fármaco inibe a atividade da COX.

■ Efeitos adversos

Os salicilatos (p. ex., ácido acetilsalicílico, **diflunisal** e **sulfassalazina**) podem produzir efeitos tóxicos locais e sistêmicos. Além dos efeitos indesejáveis gerais dos AINE já descritos, há efeitos indesejáveis específicos que ocorrem com o ácido acetilsalicílico e outros salicilatos. A *síndrome de Reye*, um distúrbio raro em crianças que se caracteriza por encefalopatia hepática após uma doença viral aguda, tem taxa de mortalidade de 20 a 40%. A incidência da síndrome de Reye caiu de forma dramática com a retirada do ácido acetilsalicílico para uso pediátrico. O *salicilismo*, que ocorre com a superdosagem de qualquer salicilato, é caracterizado por tinido (zumbido

estridente nos ouvidos), vertigem, diminuição da audição e, algumas vezes, náuseas e vômitos.

Ácido acetilsalicílico 

Ácido acetilsalicílico é o mais antigo AINE. Atua inativando irreversivelmente a COX-1 e a COX-2.

- Além de suas ações anti-inflamatórias, o ácido acetilsalicílico inibe fortemente a agregação plaquetária, e seu principal uso clínico situa-se, atualmente, na terapia de doença cardiovascular
- É administrado por via oral e absorvido rapidamente; 75% são metabolizados no fígado
- Com baixas doses, a eliminação de seu metabólito salicilato segue cinética de primeira ordem (meia-vida de 4 h); com altas doses, a cinética é de saturação (meia-vida de mais de 15 h).

Efeitos adversos:

- Com doses terapêuticas: sintomas GI, frequentemente, incluem algum sangramento gástrico (geralmente discreto e assintomático)
- Com grandes doses: tonturas, surdez e tinido ("salicilismo"); pode ocorrer alcalose respiratória compensada
- Com doses tóxicas (p. ex., por autointoxicação): pode ocorrer acidose respiratória não compensada com acidose metabólica, particularmente em crianças
- O ácido acetilsalicílico está vinculado a uma encefalite pós-viral rara, porém grave (síndrome de Reye) em crianças e não é utilizado para fins pediátricos
- Se administrado concomitantemente com varfarina, pode causar aumento potencialmente perigoso do risco de hemorragia.

▼ A intoxicação aguda por salicilatos (uma emergência médica que pode ocorrer principalmente com crianças e em tentativas de suicídio) causa grandes distúrbios dos equilíbrios acidobásico

e eletrolítico. Os salicilatos desacoplam a fosforilação oxidativa (sobretudo na musculatura esquelética), levando a hipertermia, aumento do consumo de oxigênio e, logo, aumento da produção de dióxido de carbono. Tal fato estimula a respiração, que também aumenta por uma ação direta dos fármacos no centro respiratório. A hiperventilação resultante causa alcalose respiratória, que é normalmente compensada por mecanismos renais envolvendo aumento da eliminação de bicarbonato. Doses maiores, de fato, causam depressão do centro respiratório, sendo exalada menor quantidade de CO_2 e, portanto, aumentando o CO_2 no sangue. Como isso acontece sobre uma redução do bicarbonato plasmático, ocorrerá acidose respiratória não compensada. O quadro pode ser complicado por uma acidose metabólica, que resulta do acúmulo de metabólitos dos ácidos pirúvico, láctico e acetoacético (consequência indireta da fosforilação oxidativa desacoplada). Também é provável que ocorra hiperpirexia provocada pelo aumento da taxa metabólica, e a desidratação pode ocorrer após vômitos repetidos. No SNC, a estimulação inicial com excitação é seguida, eventualmente, por coma e depressão respiratória. Também pode ocorrer hemorragia, sobretudo em decorrência de depressão da agregação plaquetária.

■ Interaзxes medicamentosas

O ácido acetilsalicílico pode causar um aumento potencialmente perigoso do efeito da varfarina, em parte devido ao deslocamento desta última dos pontos de ligação das proteínas plasmáticas (ver Capítulo 11), aumentando a sua concentração efetiva, e, em parte, porque seu efeito sobre plaquetas interfere na homeostase (ver Capítulo 25). O ácido acetilsalicílico também antagoniza o efeito de alguns agentes anti-hipertensivos e uricosúricos, como a **probenecida** e a **sulfimpirazona**. Como o ácido acetilsalicílico em baixas

doses pode, por si só, reduzir a eliminação de uratos (ver Capítulo 30), ele não deve ser usado na gota.

Paracetamol

O paracetamol (denominado *acetaminophen* nos EUA) é um dos analgésico-antipiréticos não narcóticos mais comumente usados e faz parte de muitas preparações patenteadas de venda livre. Sob certo ponto de vista, o fármaco constitui uma anomalia: enquanto é um excelente analgésico (ver Capítulo 43) e antipirético, sua ação anti-inflamatória é leve e parece estar restrita a alguns casos especiais (p. ex., a inflamação após extração dentária; ver Skjelbred *et al*., 1984). Também está substancialmente livre dos efeitos gástricos e plaquetários colaterais dos outros AINE. Por estes motivos, o paracetamol por vezes nem é classificado como um AINE.

> ▼ As atividades antipiréticas e analgésicas podem ser atribuídas à inibição da síntese de prostaglandinas no SNC. Demonstrou-se que o paracetamol inibe a biossíntese de prostaglandinas em alguns ambientes experimentais (p. ex., no SNC durante a febre), mas não em outros (ver também Capítulo 43). Várias soluções para esse quebra-cabeça foram sugeridas, incluindo a possibilidade de existir uma isoforma COX mais sensível ao paracetamol no SNC. Uma explicação alternativa é que este atua como agente redutor, inibindo as enzimas COX. A inibição seria mais eficaz no meio oxidante particular do SNC (Ouellet e Percival, 2001).

■ Aspectos farmacocinéticos

O paracetamol é bem absorvido quando administrado por via oral, sendo alcançadas as concentrações plasmáticas máximas em 30 a 60 min. A meia-vida plasmática das doses terapêuticas é de 2 a 4 h, mas com doses tóxicas pode estender-se de 4 a 8 h. O paracetamol é inativado no fígado, sendo conjugado originando glicuronídio ou sulfato.

■ Efeitos adversos

Com doses terapêuticas, os efeitos colaterais são poucos e incomuns, embora algumas vezes ocorram reações alérgicas na pele. É possível que a ingestão regular de grandes doses por um longo período possa causar lesão renal. No entanto, doses tóxicas (10 a 15 g) causam hepatotoxicidade potencialmente fatal, e nefrotoxicidade. Isso ocorre quando as reações normais de conjugação ficam saturadas e o fármaco é metabolizado por oxidases de função mista. O metabólito tóxico resultante, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NABQI), normalmente é inativado por conjugação com glutationa, mas quando está depletado, o intermediário tóxico se acumula no fígado e nos túbulos renais, causando necrose. O consumo crônico de álcool, mas não agudo, pode exacerbar a toxicidade do paracetamol ao induzir as enzimas hepáticas microssomais que produzem o metabólito tóxico, mas a situação é complexa (Prescott, 2000).

▼ Os sintomas iniciais de intoxicação aguda pelo paracetamol são náuseas e vômitos, sendo a hepatotoxicidade uma manifestação tardia que ocorre 24 a 48 h mais tarde. Outros detalhes dos efeitos tóxicos são fornecidos no Capítulo 58. Se o paciente for avaliado suficientemente próximo do momento da ingestão, a lesão hepática poderá ser prevenida por administração de agentes que aumentem a formação de glutationa no fígado (**acetilcisteína** IV ou **metionina** VO). Decorridas mais de 12 h da ingestão de uma alta dose, os antídotos que, por si mesmos, podem causar efeitos adversos (náuseas, reações alérgicas) têm menos probabilidade de ser úteis. Lamentavelmente, a ingestão de grandes quantidades de paracetamol é um método comum de suicídio.

Coxibes

Vários coxibes foram retirados do mercado após alegações de toxicidade cardiovascular e outras, mas três medicamentos estão atualmente disponíveis no Reino Unido para uso clínico e outros podem estar disponíveis em outros locais. Os coxibes são geralmente sugeridos a pacientes para os quais o tratamento com AINE convencionais traria uma grande probabilidade de efeitos GI adversos graves. No entanto, estes podem ainda ocorrer com

coxibes, talvez porque a COX-2 esteja implicada na cura de úlceras preexistentes, de modo que a sua inibição pode retardar a recuperação de lesões mais antigas. Nesse caso, o risco cardiovascular deve ser avaliado antes de iniciar tratamento de longa duração, bem como no caso de tratamento com todos os AINE.

Paracetamol 

Paracetamol é um fármaco de uso comum que está amplamente disponível sem prescrição médica. Tem potente ação analgésica e antipirética, mas efeitos anti-inflamatórios muito mais discretos do que outros AINE. A sua ação inibidora da COX parece estar restrita à enzima do SNC.

- É administrado por via oral e metabolizado no fígado (meia-vida de 2 a 4 h)
- Doses tóxicas causam náuseas e vômitos e, decorridas 24 a 48 h, ocorre lesão hepática potencialmente fatal por saturação das enzimas normais de conjugação, fazendo com que o fármaco seja convertido por oxidases de função mista em N-acetil-p-benzoquinona imina. Caso não seja inativado por conjugação com glutationa, este composto reage com proteínas celulares, causando dano tecidual
- Caso sejam administrados precocemente, fármacos que aumentam a glutationa (**acetilcisteína** intravenosa ou **metionina** oral) podem impedir a lesão hepática.

■ Celecoxibe e etoricoxibe

O **celecoxibe** e o **etoricoxibe** são usados para alívio sintomático no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide e algumas outras condições.

▼ Ambos são administrados por via oral e têm perfis farmacocinéticos semelhantes, sendo bem absorvidos com concentrações plasmáticas máximas obtidas em 1 a 3 h. São extensamente (mais de 99%) metabolizados no fígado, e a ligação a proteínas plasmáticas é alta (mais de 90%). Os efeitos adversos comuns podem incluir cefaleia, tontura, *rashes*

cutâneos e edema periférico causado por retenção hídrica. Em virtude do papel potencial da COX-2 no fechamento de úlceras, pacientes com doença preexistente devem evitar os fármacos.

■ Parecoxibe

O **parecoxibe** é um profármaco do **valdecoxibe**. Este último foi retirado do mercado, mas o parecoxibe foi liberado para o uso no tratamento a curto prazo de dor pós-operatória. É empregado por via parenteral, intravenosa ou intramuscular e é rapidamente quase todo convertido (> 95%) em valdecoxibe ativo por hidrólise enzimática no fígado.

▼ Os níveis sanguíneos máximos são atingidos em aproximadamente 30 a 60 min, dependendo da via de administração. A ligação a proteínas plasmáticas é alta. O metabólito ativo, o valdecoxibe, é convertido no fígado em vários metabólitos inativos e tem meia-vida no plasma de cerca de 8 h. Reações cutâneas têm sido relatadas, algumas das quais graves, com o valdecoxibe, e os pacientes devem ser monitorados com cuidado. O fármaco também deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento da função renal, tendo sido relatada insuficiência renal ligada a este fármaco. Também pode ocorrer anemia pós-operatória.

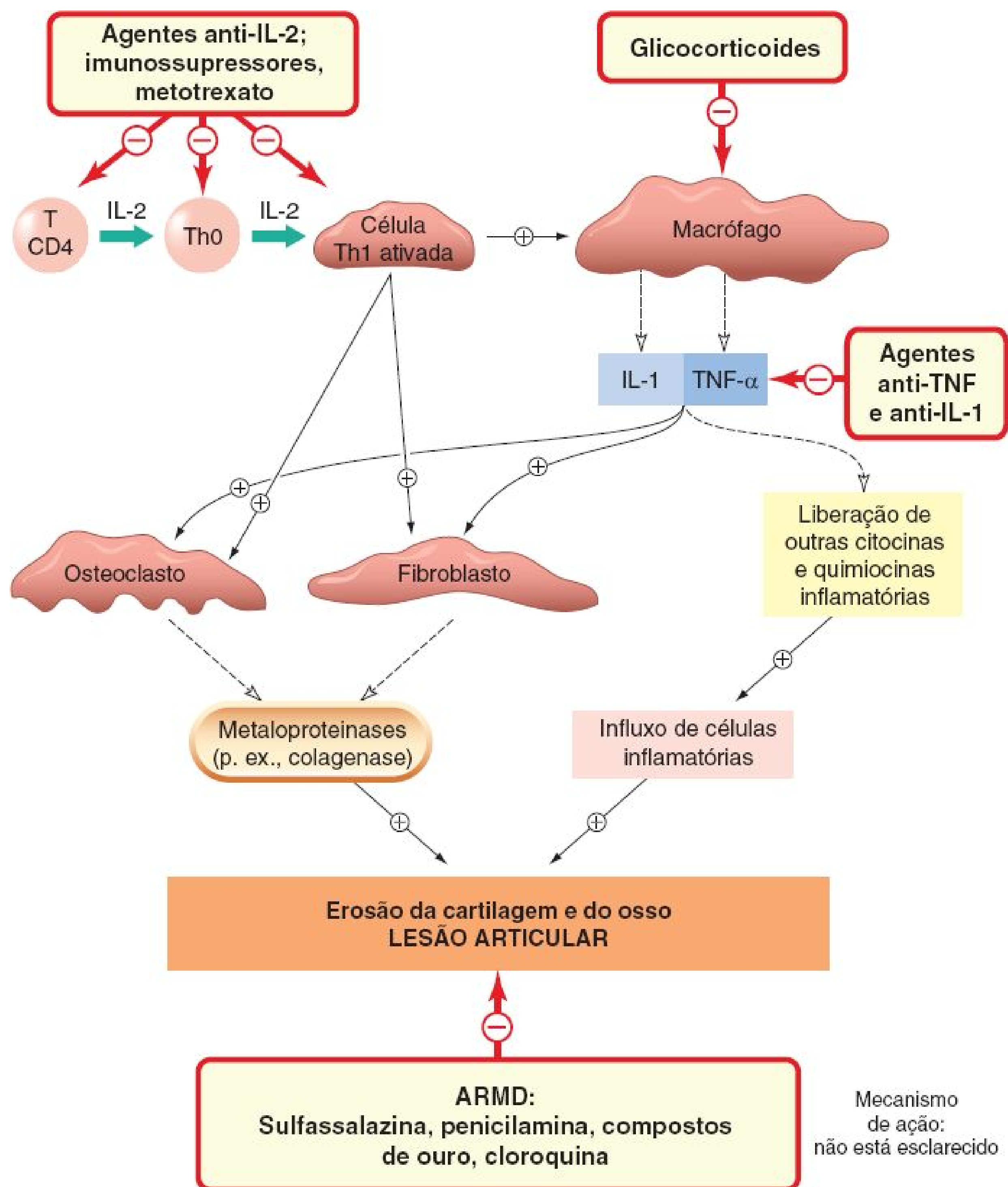


Figura 27.3 Diagrama esquemático das células e mediadores envolvidos na patogênese da lesão articular reumatoide, indicando os locais de ação dos fármacos antirreumáticos. *ARMD*, antirreumático modificador da doença. Para detalhes sobre agentes antirreceptores de TNF, IL-1 e IL-2, ver Capítulo 7 e Tabela 27.3.

FБRMACOS ANTIRREUMБTICOS

A artrite reumatoide é uma das afecções inflamatórias crônicas mais comuns nos países desenvolvidos, e uma causa comum de incapacidade.[7] As articulações afetadas se tornam edemaciadas, doloridas, deformadas e imóveis. É provável que um em cada três pacientes com artrite reumatoide fique gravemente incapacitado. Além disso, a doença tem, entre outras, manifestações sistêmicas cardiovasculares e risco aumentado de mortalidade. As alterações articulares degenerativas, causadas por uma reação autoimune, são caracterizadas por inflamação, proliferação da sinóvia e erosão da cartilagem e do osso. As citocinas inflamatórias primárias, IL-1 e (especialmente) TNF-α, têm papel importante na doença (ver Capítulo 19). A Figura 27.3 consiste em um esquema simplificado mostrando o desenvolvimento da artrite reumatoide e os locais de ação dos fármacos terapêuticos. Davis e Matteson (2012) reviram a classificação e o tratamento desta patologia sofrida e incapacitante.

Fбrmacos antirreumбticos modificadores da doenзa

Os fármacos mais usados na terapia inicial são os "antirreumáticos modificadores da doença"[8] (ARMD – em especial o **metotrexato**) e os AINE. Ao contrário dos AINE, que apenas reduzem os sintomas, os ARMD visam suspender ou reverter a própria doença subjacente. Apesar do fato de muitas dessas alegações errarem no lado otimista, esses fármacos são ainda úteis no tratamento de certos grupos de pacientes, e Rau (2005) argumenta a favor de sua utilização contínua, apesar da disponibilidade de agentes anticitocinas mais recentes (ver adiante). O termo "ARMD" é um conceito elástico que tem sido estendido para abarcar um grupo heterogêneo de agentes com diferentes estruturas químicas e mecanismos de ação. Estão incluídos nessa categoria metotrexato, **sulfassalazina, compostos de ouro**, **penicilamina**, **cloroquina** e outros antimaláricos (Tabela 27.2), assim como vários fármacos imunossupressores.

Tabela 27.2 **Comparação de alguns fármacos "modificadores de doença" comuns e imunossupressores usados no tratamento de artrites.**

Tipo	Fármaco	Indicação	Comentários

Complexos de ouro	Aurotiomalato de sódio	AR progressiva	Muitos efeitos adversos. Ação com latência prolongada
Antimaláricos	Cloroquina	AR, LES moderados	Usado quando outras terapias falham
	Sulfato de hidroxicloroquina	AR, LES moderados	Também é útil para algumas doenças cutâneas
Imunomoduladores	Metotrexato	AR, PS, ARJ moderadas a graves	Um fármaco de "primeira escolha". Também usado para tratamento da doença de Crohn e câncer. Frequentemente usado em combinação com outros fármacos
	Azatoprina	AR, DII	Usado quando outras terapias falham. Também usado na rejeição de transplantes, DII e eczema
	Ciclosporina	AR, DA, AP graves	Usado quando outras terapias falham, em algumas doenças cutâneas e rejeição de transplantes
	Ciclofosfamida	AR grave	Usado quando outras terapias falham
	Leflunomida	AR, AP moderadas a graves	Também usado em artrite psoriática
AINE	Sulfassalazina	AR, AP, ARJ	Um fármaco de "primeira escolha". Também usado em colite ulcerosa
Metabólito da penicilina	Penicilamina	AR grave	Muitos efeitos adversos. Ação com latência prolongada

AINE, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; *AP*, artrite psoriática; *AR*, artrite reumatoide; *ARJ*, artrite

reumatoide juvenil; *DA*, dermatite atópica; *DII*, doença inflamatória intestinal; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico; *PS*, psoríase.

(Dados de diversas fontes, incluindo o British National Formulary, 2017.)

▼ A ação antirreumática da maioria desses agentes foi descoberta por meio de uma mistura de acaso com intuição clínica. Quando os fármacos foram introduzidos, nada se sabia sobre seu mecanismo de ação, e décadas de experimentos *in vitro* resultaram mais em perplexidade do que em conhecimento. Quando bem-sucedidos, os ARMD em geral melhoram os sintomas e podem reduzir a atividade da doença na artrite reumatoide, conforme deduzido pela redução do número de articulações com edema e dor, pela pontuação de dor, pela pontuação de incapacidade, pela imagem radiográfica e pela concentração sanguínea de proteínas de fase aguda e de fator reumatoide (um anticorpo do tipo imunoglobulina IgM contra a IgG do hospedeiro).

Às vezes, os ARMD são denominados *fármacos de segunda linha*, com a implicação de que se recorre a eles somente quando outras terapias (p. ex., AINE) falharam; contudo, a terapia com ARMD pode ser iniciada assim que se chegar a um diagnóstico definido. Seus efeitos clínicos em geral têm início lento (meses), sendo habitual fornecer "cobertura" com AINE durante a fase de indução. Se a terapia tiver sucesso (e a taxa de sucesso é variável), a terapia concomitante com AINE (ou glicocorticoide) pode ser reduzida. Alguns ARMD (p. ex., o metotrexato) têm valor no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas; em contraposição, não se acredita que outros (p. ex., a penicilamina) tenham ação anti-inflamatória geral. Os prováveis mecanismos de ação dos ARMD foram revistos por Cutolo (2002) e Chandrashekara (2013).

■ Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que tem atividade citotóxica e imunossupressora (ver Capítulo 57). Ele tem ação antirreumática útil e

confiável e é comumente um fármaco de primeira escolha. Apresenta início de ação mais rápido que outros ARMD, mas o tratamento deve ser monitorado de perto por causa da depressão da medula óssea, causando uma queda na contagem de leucócitos e de plaquetas (potencialmente fatal), bem como cirrose hepática. É, no entanto, superior a muitos outros ARMD em termos de eficácia e tolerância do paciente, sendo frequentemente administrado em conjunto com fármacos anticitocinas.

O seu mecanismo de ação não está relacionado com o seu efeito no ácido fólico (que é rotineiramente coadministrado para prevenir doenças hemorrágicas), mas pode estar conectado com a sua capacidade para bloquear a captura de adenosina (ver Capítulo 17 e Chan e Cronstein, 2010).

■ Sulfassalazina

A sulfassalazina, outro ARMD comum de primeira escolha no Reino Unido, produz remissão na artrite reumatoide ativa e é usada para doença inflamatória intestinal crônica (ver Capítulo 31). Provavelmente atua, em parte, inibindo as vias da COX e da lipo-oxigenase ou eliminando os radicais livres tóxicos, embora também reduza a liberação de IL-8 dos miofibroblastos do cólon, sugerindo um mecanismo imunossupressor adicional (Lodowska *et al*., 2015). Tal fármaco é um complexo de sulfonamida (sulfapiridina) e salicilato, separado em suas partes componentes por bactérias no cólon. É mal absorvida após a administração oral.

> ▼ A sulfassalazina é geralmente bem tolerada, mas os efeitos adversos comuns incluem distúrbios GI, mal-estar e cefaleia. Reações cutâneas e leucopenia podem ocorrer, mas são reversíveis com a suspensão do fármaco. A absorção de ácido fólico algumas vezes é comprometida; isso pode ser contraposto fornecendo-se suplementos de ácido fólico. Também foi relatada uma diminuição reversível da contagem de espermatozoides. A exemplo de outras sulfonamidas, podem ocorrer depressão da medula óssea e reações de tipo anafilático em alguns pacientes. Pode ser necessário o monitoramento hematológico.

■ Penicilamina

A penicilamina é a *dimetilcisteína*; é uma das substâncias produzidas por hidrólise da penicilina e aparece na urina depois do tratamento com esse fármaco. O isômero D é usado na terapia da doença reumática. Cerca de 75% dos pacientes com artrite reumatoide respondem à penicilamina. Os efeitos terapêuticos são observados em questão de semanas, mas não alcançam um platô por vários meses. Admite-se que a penicilamina modifique a doença reumática em parte por diminuir a resposta imunológica e a geração de IL-1 e/ou, em parte, impedindo a maturação do colágeno recém-sintetizado. No entanto, o mecanismo de ação exato ainda é motivo de discussão. O fármaco tem um grupo tiol altamente reativo e também tem a propriedade de quelar metais, que é aproveitada no tratamento da *doença de Wilson* (deposição patológica de cobre, causando neurodegeneração e doença hepática) e na intoxicação por metais pesados.

▼ A penicilamina é administrada por via oral, e somente cerca de metade da dose é absorvida. Alcança concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 h e é eliminada na urina. O tratamento é iniciado com dose baixa, que é aumentada aos poucos, visando minimizar os efeitos indesejáveis que ocorrem em cerca de 40% dos pacientes e determinar a suspensão do tratamento. *Rashes* e estomatites são os efeitos indesejáveis mais comuns e podem desaparecer se a dosagem for reduzida. Observam-se anorexia, febre, náuseas e vômitos, além de distúrbios da gustação (os últimos relacionados à quelação de zinco), que costumam desaparecer com a continuação do tratamento. Ocorre proteinúria em 20% dos pacientes e deve ser monitorada. O monitoramento hematológico também é necessário no início do tratamento. Em caso de trombocitopenia, pode ser preciso reduzir a dose. Leucopenia ou anemia falciforme são contraindicações absolutas, assim como as condições autoimunes (p. ex., tireoidite, miastenia *gravis*). Como a penicilamina é um quelante de metais, não deverá ser

empregada concomitantemente com compostos de ouro (ver adiante).

■ Ouro

O ouro é administrado sob a forma de um complexo orgânico, o **aurotiomalato de sódio**. O efeito anti-inflamatório se desenvolve lentamente por 3 a 4 meses. A dor e o edema articular diminuem, assim como a progressão das lesões ósseas e articulares. O mecanismo de ação não está esclarecido. O aurotiomalato de sódio é administrado por injeção intramuscular profunda. Os complexos de ouro gradualmente se acumulam nas células sinoviais nas articulações, mas também em outros tecidos, como células hepáticas, túbulos renais, córtex da suprarrenal e em macrófagos, permanecendo por algum tempo depois da suspensão do tratamento. A eliminação é sobretudo renal, mas uma parte é eliminada no trato GI. A meia-vida inicial é de 7 dias, mas aumenta no decorrer do tratamento, de modo que o fármaco é geralmente administrado em um primeiro momento em intervalos semanais e, a seguir, mensais.

▼ Os efeitos indesejáveis com o aurotiomalato são observados em cerca de um terço dos pacientes tratados, havendo efeitos tóxicos sérios em cerca de um paciente a cada dez. Os efeitos indesejáveis importantes incluem *rashes* cutâneos (que podem ser graves), úlceras bucais, sintomas de resfriado inespecífico, proteinúria, trombocitopenia e discrasias sanguíneas. Podem ocorrer reações anafiláticas. Se a terapia for suspensa quando aparecerem os primeiros sintomas, a incidência de efeitos tóxicos graves é relativamente baixa.

■ F6rmacos antimal6ricos

A **hidroxicloroquina** e a cloroquina são fármacos 4-aminoquinolínicos usados, sobretudo, em prevenção e tratamento de malária (ver Capítulo 55), mas também são usados como ARMD. A cloroquina geralmente fica reservada para casos em que outros tratamentos tenham falhado. Além disso, elas são usadas para tratar outra doença autoimune, o lúpus eritematoso

sistêmico (LES), mas são contraindicadas para pacientes com artropatia psoriática, uma vez que pioram as lesões de pele. O antimalárico relacionado, **mepacrina**, também é eventualmente usado no lúpus (cutâneo) discoide. Os efeitos antirreumáticos não aparecem antes de 1 mês ou mais após o início do tratamento, e somente metade dos pacientes tratados responde ao fármaco. A administração, os aspectos farmacocinéticos e os efeitos indesejáveis da cloroquina são abordados no Capítulo 55; o monitoramento da toxicidade ocular é particularmente importante.

Fármacos imunossupressores

Os imunossupressores são usados na terapia de doenças autoimunes e com o objetivo de prevenir e/ou tratar rejeição de transplantes. Como comprometem as respostas imunológicas, trazem o risco de uma diminuição da resposta a infecções e podem facilitar a emergência de linhagens celulares malignas. No entanto, a relação entre esses efeitos adversos e a potência para prevenir rejeição de enxertos varia com os diferentes fármacos. O uso clínico dos imunossupressores está resumido no boxe clínico a seguir.

Usos clínicos dos fármacos imunossupressores 

Os fármacos imunossupressores são utilizados por especialistas, geralmente em combinação com glicocorticoides e/ou fármacos citotóxicos:

- Para retardar o progresso de doença reumática e outros tipos de artrite, incluindo artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite juvenil: fármacos ARMD, entre eles, **metotrexato**, **leflunomida**, **ciclosporina**; os *moduladores de citocinas* (p. ex., **adalimumabe**, **etanercepte**, **infliximabe**) são utilizados quando a resposta ao metotrexato ou a outro ARMD tiver sido inadequada
- Para suprimir a rejeição de órgãos transplantados, por exemplo, **ciclosporina**, **tacrolimo**, **sirolimo**
- Para suprimir a doença enxerto-*versus*-hospedeiro após transplante de medula óssea (p. ex., **ciclosporina**)
- Em condições autoimunes incluindo a púrpura trombocitopênica idiopática, algumas formas de anemia hemolítica e de glomerulonefrite e miastenia *gravis*
- Em caso de doença inflamatória intestinal grave (p. ex., **ciclosporina** na colite ulcerativa, **infliximabe** na doença de Crohn)
- Em caso de doença cutânea grave (p. ex., **pimecrolimo**, **tacrolimo** aplicado topicamente para eczema atópico não controlado por glicocorticoides tópicos; **etanercepte**, **infliximabe** para psoríase em placas muito grave não responsiva ao **metotrexato** ou à **ciclosporina**).

A maioria desses fármacos atua durante a fase de indução da resposta imunológica, reduzindo a proliferação de linfócitos (Capítulo 7), embora outros também inibam aspectos da fase efetora. Há três grupos principais:

- Fármacos que inibem a produção ou a ação da IL-2 (p. ex., **ciclosporina**, **tacrolimo** e fármacos relacionados)
- Fármacos que inibem a expressão de genes de citocinas (p. ex., corticosteroides)

- Fármacos que inibem a síntese de purinas ou pirimidinas (p. ex., **azatioprina**, **micofenolato de mofetila**, **leflunomida**).

■ Ciclosporina

A ciclosporina é um composto de ocorrência natural e foi identificado primeiramente em fungos. É um peptídio cíclico de 11 resíduos de aminoácidos (incluindo alguns não encontrados em animais) com potente atividade imunossupressora, mas sem efeito sobre a reação inflamatória aguda em si. Sua atividade incomum, que, diferentemente dos imunossupressores mais antigos, não implica citotoxicidade, foi descoberta em 1972 e foi crucial para o desenvolvimento da cirurgia de transplantes (para uma revisão detalhada, ver Borel *et al*., 1996). O fármaco tem numerosas ações, mas aquelas relevantes para a imunossupressão são:

- Diminuição da proliferação clonal de linfócitos T, primariamente por inibição da síntese de IL-2 e possivelmente também por diminuição da expressão dos receptores para IL-2
- Redução da indução e da proliferação clonal de linfócitos T citotóxicos a partir de linfócitos T precursores CD8+
- Redução da função de linfócitos T efetores responsáveis por respostas mediadas por células (p. ex., diminuição da hipersensibilidade tardia)
- Certa redução das respostas de linfócitos B dependentes de linfócitos T.

Imunossupressores 

- A proliferação clonal dos linfócitos T-*helper* (Th) pode diminuir por meio da inibição da transcrição da IL-2; a **ciclosporina**, o **tacrolimo**, o **sirolimo**, o **pimecrolimo** e os glicocorticoides atuam desse modo
  - Os fármacos do tipo ciclosporina ligam-se a proteínas citosólicas (imunofilinas) que inibem a calcineurina, desencadeando alterações na transcrição gênica
  - São administrados por via oral ou intravenosa; um efeito adverso comum é a nefrotoxicidade
- A proliferação de linfócitos também é bloqueada por inibidores da síntese de DNA, tais como:
  - **Azatioprina**, por meio de seu metabólito ativo mercaptopurina
  - **Micofenolato de mofetila**, por meio da inibição da síntese *de novo* de purinas
  - **Leflunomida**, por meio da inibição por um metabólito da síntese de pirimidina.

A principal ação é um efeito inibitório relativamente seletivo sobre a transcrição do gene da IL-2, embora também tenha sido relatado um efeito semelhante sobre a interferona-γ (IFN-γ) e a IL-3. Em geral, a interação do antígeno com um receptor de linfócitos T-*helper* (Th) resulta em aumento de Ca^{2+} intracelular (ver Capítulos 2 e 7), o que, por sua vez, estimula a *calcineurina*, uma fosfatase. Isso ativa vários fatores de transcrição que iniciam a expressão de IL-2. A ciclosporina liga-se à *ciclofilina*, um membro proteico citosólico da família das imunofilinas (grupo de proteínas que atua como receptores intracelulares para tais fármacos). O complexo fármaco-imunofilina liga-se à calcineurina, que atua de forma oposta às muitas proteinoquinases envolvidas em transdução de sinais (ver Capítulo 3), e a inibe, impedindo, assim, a ativação dos linfócitos Th e a produção de IL-2 (ver Capítulo 7).

A ciclosporina em si é mal absorvida VO, mas pode ser administrada por esta via em uma formulação mais facilmente absorvida, ou por infusão intravenosa. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são em geral atingidas em cerca de 3 a 4 h. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 24 h. Ocorre metabolismo no fígado e a maioria dos metabólitos é eliminada na bile. A ciclosporina se acumula na maioria dos tecidos em concentrações três a quatro vezes maiores que as observadas no plasma. Uma parte do fármaco permanece no tecido linfomieloide e em depósitos de gordura por algum tempo depois de suspensa a administração.

O efeito adverso mais comum e mais grave da ciclosporina é a nefrotoxicidade, que não se acredita estar ligada à inibição da calcineurina. Esse efeito pode constituir um fator limitante para o uso do fármaco em alguns pacientes (ver também Capítulo 58). Também podem ocorrer hepatotoxicidade e hipertensão. Efeitos adversos menos importantes incluem anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesias (formigamento), hipertrofia gengival (em especial quando prescrita juntamente com antagonistas do cálcio como anti-hipertensivos; Capítulo 23) e distúrbios GI. A ciclosporina não tem efeito depressor sobre a medula óssea.

■ Tacrolimo

O tacrolimo é um antimicrobiano macrolídio de origem fúngica que tem um mecanismo de ação muito semelhante ao da ciclosporina, mas potência maior. A principal diferença é que o receptor interno para esse fármaco não é a ciclofilina, mas uma imunofilina distinta denominada FKBP (*FK-binding protein* – proteína de ligação a FK, assim chamada porque o tacrolimo foi, em um primeiro momento, denominado FK506). O complexo tacrolimo-FKBP inibe a calcineurina com os efeitos descritos anteriormente. Não é usado na artrite, mas sobretudo em transplante de órgãos e eczema atópico grave. O **pimecrolimo** (usado topicamente no tratamento de eczema atópico) age da mesma maneira. O **sirolimo** (usado para prevenir rejeição de órgãos após transplante e no revestimento de *stents* cardíacos para prevenir reestenose; ver Capítulo 22) também é combinado com uma imunofilina, porém ativa uma proteinoquinase para produzir seu efeito imunossupressor.

▼ O tacrolimo pode ser administrado por via oral ou intravenosa, ou em pomada para uso tópico em caso de doença

inflamatória cutânea. É metabolizado em 99% pelo fígado e tem meia-vida de aproximadamente 7 h. Os efeitos adversos do tacrolimo são semelhantes aos da ciclosporina, porém mais pronunciados. A incidência de nefrotoxicidade e neurotoxicidade é mais alta, mas a de hirsutismo é mais baixa. Podem ocorrer distúrbios GI e metabólicos (hiperglicemia). Embora trombocitopenia e hiperlipidemia sejam relatadas, elas respondem à redução da dosagem.

■ Azatioprina

A azatioprina interfere na síntese de purinas e é citotóxica. É usada de forma ampla para imunossupressão, em particular para o controle de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, e para prevenção da rejeição de tecidos em cirurgias de transplante. Esse fármaco é metabolizado gerando mercaptopurina, um análogo que inibe a síntese de DNA (ver Capítulo 57). As reações imunológicas mediadas por células e anticorpos são deprimidas por este fármaco, pois ele inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica (ver Capítulo 7) por ação citotóxica sobre as células em divisão. Como ocorre com a própria mercaptopurina, o principal efeito indesejável é a depressão da medula óssea. Outros efeitos tóxicos são náuseas e vômitos, erupções cutâneas e hepatotoxicidade de grau leve.

■ Ciclofosfamida

A **ciclofosfamida** é um imunossupressor potente usado majoritariamente no tratamento do câncer. O seu mecanismo de ação é explicado no Capítulo 57. Ela apresenta toxicidade substancial e, por isso, é geralmente reservada para casos graves de artrite reumatoide em que todas as outras terapias falharam.

■ Micofenolato de mofetila

O micofenolato de mofetila é um derivado semissintético de um antibiótico fúngico usado para evitar a rejeição do órgão. É convertido no organismo em ácido micofenólico, que restringe a proliferação de linfócitos T e B e reduz a produção de linfócitos T citotóxicos por inibição da inosina monofosfato

desidrogenase. Essa enzima é crucial para a biossíntese *de novo* de purinas nos linfócitos T e B (outras células podem gerar purinas por outra via), de modo que o fármaco tem uma ação razoavelmente seletiva.

▼ O micofenolato de mofetila é administrado por via oral e é bem absorvido. Hidróxidos de magnésio e de alumínio comprometem a absorção, e a colestiramina reduz as concentrações plasmáticas. O metabólito ácido micofenólico passa pelo ciclo êntero-hepático e é eliminado pelos rins na forma de glicuronídio inativo. São comuns os efeitos adversos GI.

■ Leflunomida

A **leflunomida**, usada em especial para tratar artrite reumatoide e às vezes para prevenir a rejeição de transplantes, tem efeito inibitório relativamente específico sobre linfócitos T ativados. Ela dá origem a um metabólito que inibe a síntese *de novo* das pirimidinas por inibição da di-hidro-orotato desidrogenase. Ativa VO e bem absorvida do trato GI, apresenta, ainda, meia-vida plasmática prolongada e o metabólito ativo sofre circulação êntero-hepática. Os efeitos indesejáveis incluem diarreia, alopecia, elevação das enzimas hepáticas e risco de insuficiência hepática. A prolongada meia-vida aumenta o risco de toxicidade cumulativa.

■ Glicocorticoides

A ação terapêutica dos glicocorticoides envolve os seus efeitos inibitórios da resposta imunológica e suas ações anti-inflamatórias. Esses efeitos são descritos no Capítulo 34, e seus locais de ação sobre as reações de imunidade celular estão indicados na Figura 27.3. Os glicocorticoides são imunossupressores principalmente porque, como a ciclosporina, restringem a proliferação clonal das células Th por meio da diminuição da transcrição do gene para IL-2. No entanto, eles também diminuem a transcrição de muitos outros genes de citocinas (incluindo os para TNF-α, IFN-γ, IL-1 e muitas outras interleucinas) tanto na fase de indução como na efetora da resposta imunológica. A síntese e a liberação de proteínas anti-inflamatórias (p. ex., anexina 1, inibidores de protease) também aumentam. Esses efeitos são

mediados pela inibição da ação de fatores de transcrição, tais como a proteína-1 ativadora e o NFκB, bem como pela ação do receptor de glicocorticoides ligante no citosol das células-alvo (Capítulo 3).

FБRMACOS ANTICITOCINAS E OUTROS BIOFБRMACOS

Os *biofármacos* neste tópico representam o maior avanço conceitual e tecnológico que houve no tratamento de inflamação crônica grave em décadas (Maini, 2005). Esses fármacos são anticorpos frutos de engenharia recombinante e outras proteínas (ver Capítulo 5). Como tais, sua produção é difícil e cara, limitando seu uso. No Reino Unido, sua utilização (no National Health Service) fica em geral restrita aos pacientes que não respondem adequadamente a outras terapias com ARMD, e eles são fornecidos sob supervisão de um especialista. Alguns são administrados em combinação com o metotrexato, que aparentemente tem uma ação sinérgica anti-inflamatória.

As características e indicações de alguns biofármacos disponíveis são expostas na Tabela 27.3. O efeito de dois desses agentes na artrite reumatoide é ilustrado na Figura 27.4. Muitos neutralizam citocinas solúveis. **Adalimumabe**, **certolizumabe pegol**, **golimumabe**, **etanercepte** e **infliximabe** têm como alvo o TNF-α; **anacinra**, **secuquinumabe** e **canaquinumabe** têm como alvo a IL-1; **tocilizumabe**, a IL-6; e **ustequinumabe**, as IL-12 e 23. O **abatacepte**, o **alentuzumabe**, o **basiliximabe**, o **belatacepte**, o **daclizumabe** e **natalizumabe** têm como alvo as células T, interferindo em ativação, proliferação ou migração. O **rituximabe** e o **belimumabe** têm como alvo as células B. Apesar de esses não serem utilizados no tratamento de artrite, basiliximabe, belatacepe e daclizumabe estão incluídos na tabela, pois previnem a rejeição de órgãos transplantados de forma semelhante – por meio da supressão da proliferação das células T.

Existe algum debate sobre a natureza do alvo preciso dos agentes anti-TNF. Alguns têm como alvo tanto a forma solúvel quanto a forma insolúvel do TNF, enquanto outros são mais seletivos. Os anticorpos que têm como alvo o TNF ligado à membrana (p. ex., infliximabe e adalimumabe) podem matar a célula hospedeira por meio da lise induzida pelo sistema complemento. Isso produz uma qualidade diferente de efeito do simples

sequestro do mediador solúvel (p. ex., pelo etanercepte). Provavelmente, esse fato é a razão pela qual alguns desses fármacos exibem um perfil farmacológico levemente diferente, apesar de ostensivamente agirem por intermédio do mesmo mecanismo de ação (para outros detalhes, ver Arora *et al*., 2009).

▼ Sendo proteínas, nenhum desses fármacos pode ser administrado por via oral. A administração em geral é por injeção subcutânea ou infusão intravenosa, e seus perfis farmacocinéticos são enormemente variados. Os esquemas de dosagens diferem, porém (p. ex.) o anacinra é em geral administrado diariamente; o efalizumabe e o etanercepte 1 ou 2 vezes/semana; o adalimumabe, o certolizumabe pegol, o infliximabe e o rituximabe, a cada 2 semanas; e o abatacepte, o belimumabe, o golimumabe, o natalizumabe e o tocilizumabe, todos os meses. Por vezes, administra-se uma dose de ataque como preliminar antes da administração regular.

Em geral, esses produtos biofarmacêuticos só são administrados a pacientes gravemente afetados ou àqueles em quem outras terapias falharam. Por motivos que não são totalmente claros, uma proporção desses pacientes (cerca de 30%) não responde, e a terapia costuma ser descontinuada se nenhum benefício terapêutico for evidente em 2 a 4 semanas. Alguns estudos sugerem que, se o tratamento for iniciado usando fármacos como o infliximabe em combinação com o metotrexato, essa taxa de falha é reduzida, sendo alcançado um resultado terapêutico final superior (van der Kooij *et al*., 2009).

As citocinas são cruciais para a regulação dos sistemas de defesa do hospedeiro (ver Capítulo 19), e os leucócitos são os principais elementos para seu funcionamento bem-sucedido. Seria possível, portanto, predizer que a terapia com anticitocinas e antileucócitos – como qualquer tratamento que interfira na função imunológica – pode precipitar infecções latentes (p. ex., tuberculose ou hepatite B) ou encorajar as infecções oportunistas. Os relatórios sugerem que este é um problema com alguns desses agentes (p. ex., adalimumabe, etanercepte, infliximabe, natalizumabe e rituximabe). Esse campo foi revisado por Bongartz *et al*. (2006). Outro efeito inesperado

visto, porém felizmente raro, é o desenvolvimento de síndrome psoríase-símile (Fiorino *et al*., 2009). Hipersensibilidade, reações no local da injeção ou sintomas GI leves podem ser observados com qualquer desses fármacos.

Tabela 27.3 **Agentes biológicos utilizados no tratamento de doenças inflamatórias.**

Alvo	Fármaco	Tipo	Modo de ação	Indicação
TNF solúvel	Adalimumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	AR (moderada a grave), AP, EA, PP, DC
	Certolizumabe pegol	Fragmento de ac peguilado	Imunoneutralização	AR[a] (moderada a grave)
	Golimumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	AR (moderada a grave), AP, PS
	Infliximabe	Ac quimérico neutralizante	Imunoneutralização	AR[a] (moderada a grave), AP, EA, PP
	Etanercepte	Proteína de fusão do receptor-armadilha	Neutralização	AR[a] (moderada a grave), AP, EA, PP
IL-1 solúvel	Anacinra	Versão recombinante da IL-1	Neutralização	AR[a] (moderada a grave)
	Secuquinumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	AS, PA
	Canaquinumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	G
IL-6 solúvel	Tocilizumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	AR[a] (moderada a grave)
IL-12 e 23 solúveis	Ustequinumabe	mAb humanizado	Imunoneutralização	PA, PP (grave)

Células T	Abatacepte	Proteina de fusão	Previne a coestimulação das células T	AR[a] (moderada a grave)
	Alentuzumabe	mAb humanizado	Liga-se ao CD 52 causando lise celular	Esclerose múltipla
	Basiliximabe	mAb quimérico	Antagonistas do receptor de IL-2	
	Balatacepte	Proteina de fusão	Previne a ativação das celulas T	Imunossupressão para cirurgia de transplante
	Daclizumabe	mAb humanizado	Antagonista do receptor de IL-2	
	Natalizumabe	mAb humanizado	VLA-4 em linfócitos (neutraliza)	Esclerose múltipla grave
Células B	Belimumabe	mAb humanizado	Imunoneutraliza o fator de ativação das células B	LES
	Rituximabe	mAb quimérico	Causa lise das células B	AR[a] (moderada a grave), algumas doenças malignas

[a]Usado em conjunto com o metotrexato.

ac, anticorpo; *EA*, espondilite anquilosante; *DC*, doença de Crohn; *G*, gota grave; *IL*, interleucina; *mAb*, anticorpo monoclonal: *AP*, artrite psoriática; *PP*, psoríase em placas (p. ex., pele); *PS*, psoríase; *AR*, artrite reumatoide; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico; *TNF*, fator de necrose tumoral.

(Dados de diversas fontes, incluindo o British National Formulary, 2017.)

FБRMACOS USADOS NA GOTA

A gota é uma doença metabólica na qual os cristais de urato são depositados nos tecidos, em geral porque a concentração de urato está aumentada no plasma. Por vezes ela está relacionada à indulgência com bebidas alcoólicas,

em especial cerveja, ou alimentos ricos em purinas, como as vísceras animais (o urato é um produto do metabolismo das purinas). Outras causas são o aumento da renovação (*turnover*) celular, como nas doenças hematológicas malignas, particularmente após tratamento com citotóxicos (ver Capítulo 57), ou por comprometimento da eliminação de ácido úrico por fármacos como o ácido acetilsalicílico em doses terapêuticas comuns (ver anteriormente). Caracteriza-se por crises intermitentes muito dolorosas de artrite aguda, produzidas pela deposição de cristais no tecido sinovial das articulações distais, como o primeiro dedo do pé e a orelha externa – pois ambos são geralmente frios, favorecendo a deposição dos cristais. O processo desencadeia uma resposta inflamatória envolvendo a ativação dos sistemas de cininas, do complemento e da plasmina (ver Capítulos 19 e 7, Figura 7.1), a geração de prostaglandinas, produtos da lipo-oxigenase como o leucotrieno B4 (ver Capítulo 18, Figura 18.1), e o acúmulo local de granulócitos neutrófilos. Estes englobam os cristais por fagocitose, liberando metabólitos tóxicos do oxigênio que lesam os tecidos e, subsequentemente, causam lise das células com liberação de enzimas proteolíticas. Os cristais de urato induzem também a produção de IL-1 e, possivelmente, de outras citocinas.

Os fármacos usados no tratamento da gota podem atuar das seguintes maneiras:

- Diminuindo a síntese de ácido úrico (**alopurinol**, o principal fármaco profilático) ou **febuxostate**
- Aumentando a eliminação de ácido úrico (*agentes uricosúricos*: **probenecida**, **sulfimpirazona**, ver Capítulo 30)
- Inibindo a migração de leucócitos para a articulação (**colchicina**)
- Como uma doença "dependente de IL-1", biofármacos como anacinra podem ser úteis
- Por efeito anti-inflamatório e analgésico geral (AINE e, ocasionalmente, glicocorticoides).

Os usos clínicos estão resumidos no boxe clínico (ver adiante).

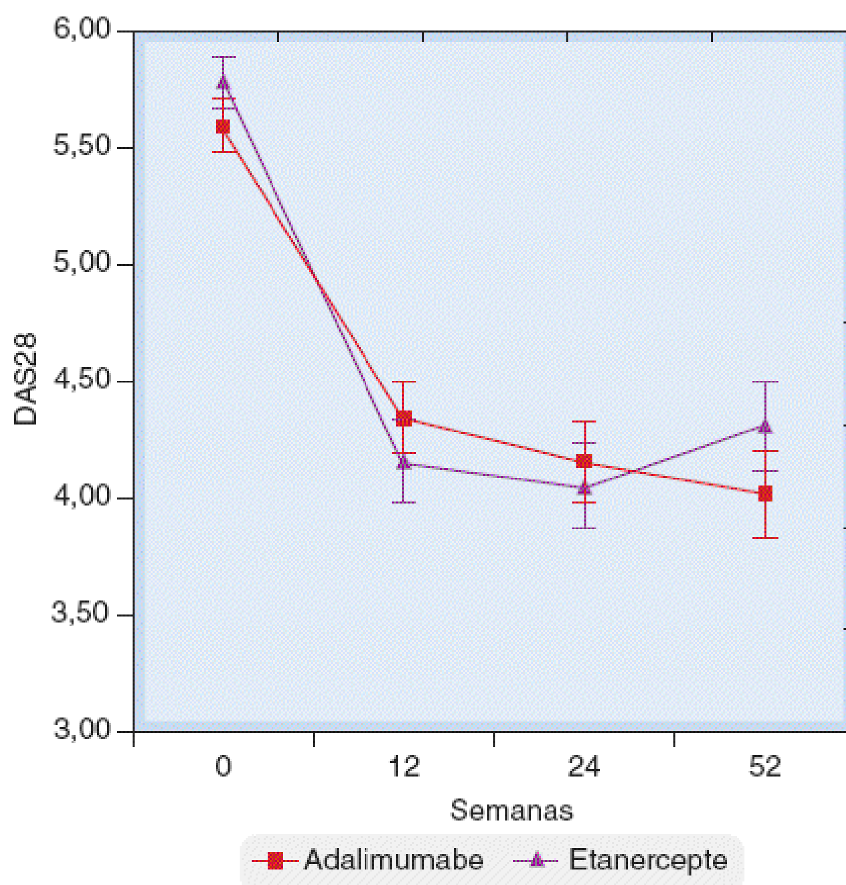
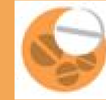


Figura 27.4 **Efeito dos biofármacos anticitocinas na artrite reumatoide.** Nesta figura, o adalimumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza o fator de necrose tumoral [TNF]) e o etanercepte (uma proteína de fusão do receptor-armadilha que se liga ao TNF) foram usados para tratar pacientes com artrite reumatoide ativa. O eixo Y mede um composto de escalas de atividade da doença obtido da avaliação clínica de 28 articulações (DAS28: quanto menor o valor, menores o edema e a dor das articulações). (De Jobanputra *et al*., 2012.)

Usos clínicos dos fármacos usados em gota e hiperuricemia 

Tratamento da crise aguda de gota:

- Um AINE, por exemplo, **ibuprofeno**, **naproxeno**
- A **colchicina** é útil quando os AINE são contraindicados
- Um glicocorticoide, por exemplo, **hidrocortisona** (oral, intramuscular ou intra-articular) é uma alternativa a um AINE
- Para profilaxia (não deve ser iniciada até que o paciente esteja assintomático): **alopurinol**; um fármaco uricosúrico (p. ex., **probenecida**, **sulfimpirazona**), para pacientes alérgicos ao **alopurinol**
- **Rasburicase** por infusão intravenosa para a prevenção e tratamento de hiperuricemia aguda, em pacientes com malignidade hematológica e risco de lise rápida.

■ Alopurinol

O alopurinol é um análogo de hipoxantina que reduz a síntese de ácido úrico por inibição competitiva da *xantina oxidase* (Figura 27.5). O fármaco é convertido primeiramente em aloxantina pela xantina oxidase, que persiste no tecido por um tempo considerável, e é um eficaz inibidor não competitivo da enzima. Também ocorre certa inibição da síntese *de novo* de purinas.

O alopurinol reduz a concentração dos uratos e do ácido úrico relativamente insolúveis nos tecidos, no plasma e na urina, e, ao mesmo tempo, aumenta a concentração de seus precursores mais solúveis, as xantinas e hipoxantinas. A deposição de cristais de urato nos tecidos (*tofos*) é revertida, e a formação de cálculos renais de urato é inibida. O alopurinol é o fármaco de escolha no tratamento da gota a longo prazo, mas, de fato, exacerba a inflamação e a dor em crises agudas (ver adiante). O **febuxostate** tem mecanismo de ação e farmacologia semelhantes.

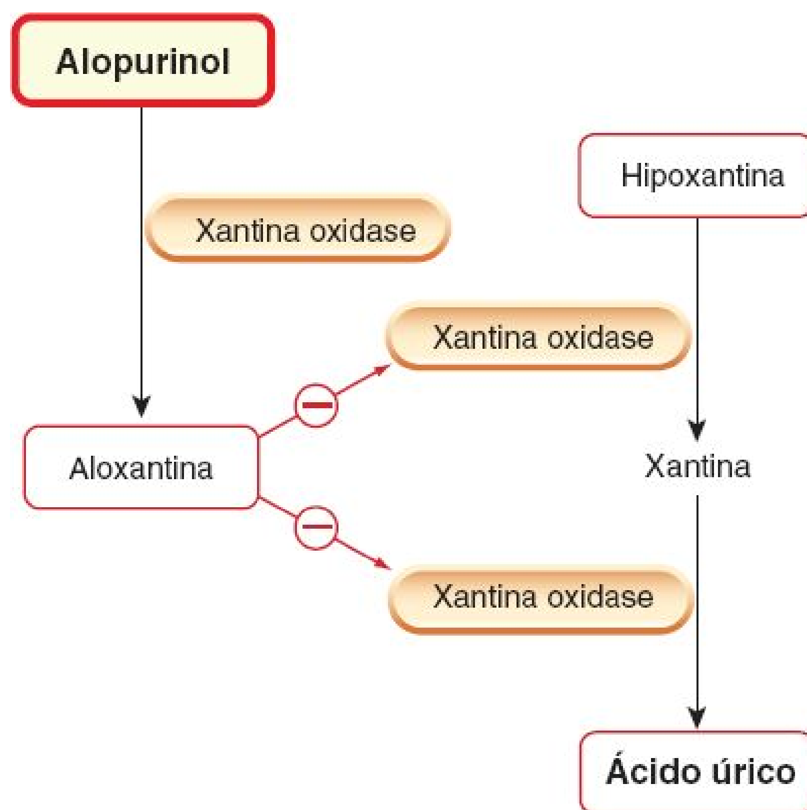


Figura 27.5 **Inibição da síntese de ácido úrico pelo alopurinol.** Ver detalhes no texto.

Administrado VO, o alopurinol é bem absorvido e possui meia-vida de 2 a 3 h; é convertido em aloxantina (ver Figura 27.5), cuja meia-vida é de 18 a 30 h. A eliminação renal é o resultado do balanço entre filtração glomerular e reabsorção tubular sensível à probenecida.

É comum ocorrerem crises agudas de gota durante os primeiros estágios da terapia (possivelmente em decorrência de alterações físico-químicas nas superfícies dos cristais de urato quando estes começam a se redissolver), de modo que o tratamento nunca é iniciado durante uma crise aguda, mas, em geral, em associação com um AINE. Seus efeitos adversos são poucos, podendo ocorrer distúrbios GI, reações alérgicas (sobretudo *rashes*) e alguns problemas sanguíneos, que em geral desaparecem com a suspensão do fármaco. Doenças de pele potencialmente fatais como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson são raras, mas devastadoras.

▼ O alopurinol aumenta o efeito da **mercaptopurina**, um antimetabólito usado na quimioterapia do câncer, que é

inativado pela xantina oxidase (Capítulo 57), e também da azatioprina (ver Tabela 27.2), que é metabolizada em mercaptopurina. O alopurinol também aumenta o efeito de outro fármaco antineoplásico, a ciclofosfamida (ver Capítulo 57). O efeito da **varfarina** aumenta porque seu metabolismo é inibido.

Agentes uricosъricos

Os uricosúricos aumentam a eliminação de ácido úrico por ação direta sobre o túbulo renal (ver Capítulo 30). Tais fármacos seguem sendo úteis como agentes profiláticos para pacientes com gota recorrente grave que tenham reações adversas intensas ao alopurinol. Os fármacos comuns incluem a probenecida e a sulfimpirazona (que também tem atividade de AINE). A **benzbromarona** também está disponível para o tratamento de pacientes selecionados com comprometimento renal. O tratamento com fármacos uricosúricos inicia-se juntamente com um AINE, como no caso do alopurinol. No entanto, o ácido acetilsalicílico e os salicilatos antagonizam a ação dos fármacos uricosúricos e não devem ser usados ao mesmo tempo.

Tabela 27.4 **Comparação de alguns anti-histamínicos sistêmicos normalmente usados (antagonistas H_1).**

Tipo	Fármaco	Usos antialérgicos comuns	Comentários
Sedativos	Alimemazina	U	Ação sedativa forte. Às vezes usado para pré-medicação anestésica
	Clorfeniramina	EA, F, U	–
	Cinarizina	–	Também usado no tratamento de náuseas, êmese e cinetose
	Clemastina	F, U	–
	Ciclizina	–	Também usado no tratamento de náuseas, êmese e cinetose

	Cipro-heptadina	F, U	Também usado na enxaqueca
	Hidroxizina	U	Pode causar prolongamento do intervalo QT
	Cetotifeno	F	Propriedades "estabilizadoras" dos mastócitos
	Prometazina	F, U, EA	Ação sedativa forte. Também usado no controle de náuseas e êmese
Não sedativos	Acrivastina	F, U	–
	Bilastina	F, U	–
	Cetirizina	F, U	–
	Desloratadina	F, U	Metabólito da loratadina. Ação duradoura
	Fexofenadina	F, U	Metabólito da terfenadina "seguro para o coração"
	Levocetirizina	F, U	Isômero da cetirizina
	Loratadina	F, U	–
	Mizolastina	F, U	Pode causar prolongamento do intervalo QT
	Rupatadina	F, U	Também antagoniza o PAF (ver Capítulo 18)

EA, emergência alérgica (p. ex., choque anafilático); *F*, febre do feno; *PAF*, fator ativador de plaquetas; *S*, sedação; *U*, urticária e/ou prurido.

(Dados de diversas fontes, incluindo o British National Formulary, 2017.)

Embora não pertença estritamente a este grupo, a **rasburicase** é uma preparação que contém a enzima ácido úrico oxidase, algumas vezes utilizada para tratamento agressivo da gota. A substância oxida o ácido úrico no sangue em alantoína, que é mais solúvel e, portanto, mais facilmente eliminada.

■ Colchicina

A colchicina é um alcaloide extraído do açafrão-do-prado (*Colchicum autumnale*). Ela tem efeito benéfico na artrite gotosa e pode ser usada tanto para prevenir como para aliviar as crises agudas. Além disso, impede a migração de neutrófilos para a articulação, aparentemente por ligação à tubulina, resultando em despolimerização dos microtúbulos e redução da motilidade celular. Os neutrófilos tratados com colchicina exibem uma locomoção errática, muitas vezes comparada a uma "caminhada bêbada". A colchicina também pode impedir a produção de uma suposta glicoproteína inflamatória pelos neutrófilos que tenham fagocitado cristais de urato. Outros mecanismos também podem ser importantes para explicar seus efeitos. Em doses mais elevadas que as usadas para tratar a gota, a colchicina inibe a mitose, tendo um risco de depressão grave da medula óssea.

A colchicina é usada VO, sendo eliminada em parte no trato GI e em parte na urina.

Os efeitos adversos agudos da colchicina durante o tratamento são amplamente GI e incluem náuseas, vômitos e dor abdominal. A diarreia grave[9] pode ser problemática e, em doses elevadas ou tratamento prolongado, a sua ação antimitótica pode causar graves efeitos adversos que incluem hemorragia GI, lesão renal, depressão da medula óssea e neuropatia periférica.

ANTAGONISTAS DA HISTAMINA

Os anti-histamínicos foram introduzidos por Bovet *et al*. nos anos 1930, antes da descoberta dos quatro subtipos de receptores de histamina descritos no Capítulo 18. De modo convencional, o termo genérico "anti-histamínico" normalmente refere-se apenas aos antagonistas do receptor H_1 usados para tratar diversas condições inflamatórias e alérgicas, sendo estes os fármacos discutidos nesta seção.

A Tabela 27.4 mostra detalhes de alguns antagonistas característicos do receptor H_1. Além desses, existem muitos outros que são utilizados sobretudo de forma tópica (p. ex., *sprays* nasais ou colírios) no tratamento da febre do feno e de outros sintomas alérgicos. Tais agentes incluem **antazolina**, **azelastina**, **epinastina**, **olapatadina** e **emedastina**. Além da

atividade antagonista de H_1, alguns anti-histamínicos (p. ex., o **cetotifeno**) também podem apresentar propriedades "estabilizadoras de mastócitos" e outras propriedades anti-inflamatórias, não relacionadas com o antagonismo da histamina (Assanasen e Naclerio, 2002).

■ Efeitos farmacolygicos

Normalmente, os anti-histamínicos são divididos em fármacos da "primeira geração", que cruzam a barreira hematencefálica e muitas vezes apresentam ações sedativas, e os fármacos de "segunda geração", que em termos gerais não o fazem. Alguns agentes originais da segunda geração (p. ex., **terfenadina**) demonstraram certa toxicidade cardíaca (p. ex., *torsade de pointes*; ver Capítulo 22). Embora o risco seja muitíssimo baixo, este era aumentado quando ingerido juntamente com suco de toranja ou com agentes que inibem o citocromo P450 hepático (ver Capítulos 10 e 58). Esses fármacos foram, portanto, retirados do mercado e substituídos por fármacos de "terceira geração seguros para o coração" (em geral, são metabólitos ativos dos fármacos originais, p. ex., **fexofenadina**).

▼ Farmacologicamente, a maioria dos efeitos dos antagonistas dos receptores H_1 deriva das ações da histamina descritas no Capítulo 18. Por exemplo, eles reduzem *in vitro* a contração mediada pela histamina da musculatura lisa brônquica, intestinal e uterina. Além disso, inibem o aumento da permeabilidade vascular e do broncospasmo em cobaias induzidos pela histamina *in vivo*. Esses efeitos, porém, são de pouco valor no caso de broncospasmos alérgicos no homem. Os usos clínicos dos antagonistas dos receptores H_1 encontram-se resumidos no boxe clínico.

Os "efeitos colaterais" do SNC de alguns antagonistas dos receptores H_1 mais antigos são às vezes clinicamente mais úteis dos que os efeitos anti-H_1 periféricos (p. ex., **clorfeniramina**; ver Tabela 27.4). Quando utilizados para tratar alergias, os efeitos sedativos são geralmente indesejados, mas existem

outras situações (p. ex., em crianças pequenas que se aproximam da hora de dormir) quando são mais desejáveis. Mesmo sob essas circunstâncias, outros efeitos no SNC, como tontura e fadiga, não são bem-vindos. Outros são antieméticos e são usados para prevenir a cinetose (p. ex., **prometazina**; ver Capítulo 31)

Vários antagonistas dos receptores H_1 exercem um discreto bloqueio de receptores α_1-adrenérgicos (p. ex., prometazina). A **cipro-heptadina** é antagonista tanto de receptores de 5-HT como de receptores H_1 e a **rupatadina** é também um antagonista do fator ativador de plaquetas (PAF).

Usos clínicos dos antagonistas do receptor H_1 da histamina 

- Reações alérgicas (ver Capítulo 7):
  - Fármacos não sedativos (p. ex., **fexofenadina**, **cetirizina**) são usados em rinite alérgica (febre do feno) e urticária
  - Preparações tópicas podem ser úteis para picadas de insetos
  - As formulações injetáveis são úteis como complemento da **epinefrina** para hipersensibilidades medicamentosas graves e tratamento de emergência da anafilaxia
- Como antieméticos (ver Capítulo 31):
  - Prevenção de cinetose (p. ex., **ciclizina**, **cinarizina**)
  - Outras causas de náuseas, especialmente distúrbios labirínticos
  - Para sedação (ver Capítulo 45; p. ex., **prometazina**).

Aspectos farmacocinéticos

A maioria dos antagonistas ativos do receptor H_1 é bem absorvida quando administrada por via oral e mantém-se eficaz por 3 a 6 h, embora haja

algumas exceções importantes (p. ex., a **loratadina**, que é convertida a um metabólito mais duradouro). Ao que parece, eles em geral apresentam ampla distribuição por todo o organismo, mas alguns não atravessam a barreira hematencefálica, como os fármacos não sedativos já mencionados (ver Tabela 27.4). Eles são sobretudo metabolizados no fígado e eliminados na urina.

Muitos anti-histamínicos possuem efeitos colaterais periféricos antimuscarínicos. O mais comum destes é boca seca, porém podem também ocorrer visão embaçada, constipação intestinal e retenção urinária. Manifestam-se também efeitos adversos dissociados de seus mecanismos de ação; distúrbios GI são razoavelmente comuns; após aplicação tópica, pode ocorrer dermatite alérgica.

POSSHVEIS AVAN3OS FUTUROS NA TERAPIA ANTI-INFLAMATYRIA

Sem dúvida, atualmente, a área mais excitante em desenvolvimento está dentro dos biofármacos (ver Capítulo 5). O sucesso dos anti-TNF e de outros agentes biológicos tem sido muito gratificante, sendo provável que continue o desenvolvimento de anticorpos que neutralizem os agentes inflamatórios ou que bloqueiem os principais receptores de leucócitos ou moléculas de adesão. O principal problema com esse setor é o seu custo e a ausência de biodisponibilidade oral. Isso coloca uma barreira grave nos orçamentos de cuidados de saúde e, muitas vezes, os impede de ser utilizados como terapia de primeira escolha. Espera-se encontrar maneiras de reduzir o custo da produção e do desenvolvimento desses importantes medicamentos.

Claramente, uma alternativa de baixo custo aos anticorpos neutralizantes anti-TNF será bem-vinda. A *enzima conversora de TNF* (TACE; do inglês, *TNF converting enzyme*; pelo menos duas formas) cliva o TNF associado à membrana, liberando a forma solúvel ativa e, portanto, constituindo um alvo atrativo. Uma série de possíveis pequenas moléculas inibidoras dessa enzima é eficaz em modelos animais, mas não foi bem transferida para a clínica (para revisão, ver Sharma *et al*., 2013), embora ainda exista um otimismo geral sobre essa abordagem (ver, por exemplo, Ouvry *et al*., 2017).

A desconcertante constatação de que todos os AINE (e coxibes) têm efeitos colaterais cardiovasculares suscitou novas questões sobre o arsenal

terapêutico existente.[10] O campo foi revisado por Atkinson *et al*. (2013). Uma das poucas inovações reais no campo dos AINE foi o projeto e a síntese de AINE derivados, isto é, AINE convencionais que contêm NO para doar ou outros grupos "protetores" anexados. A capacidade desses fármacos em liberar NO após a hidrólise no plasma e no líquido tecidual reduz o risco de eventos ulcerogênicos, podendo aumentar a atividade anti-inflamatória. Um desses fármacos (p. ex., o **naproxinode**, um derivado do naproxeno liberador de NO) está sendo testado em ensaios clínicos. Em linhas similares, um novo grupo de AINE que liberam H_2S – outro mediador gasoso com propriedades protetoras – está sendo investigado (Wallace *et al*., 2015), enquanto Kirby *et al*. (2016) propuseram que os sais simples de arginato de AINE podem não ter os efeitos colaterais cardiovasculares indesejados desses fármacos. A busca por um AINE "seguro" continua.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

AINE e coxibes

Baigent, C.L., Blackwell, L., Collins, R., et al., 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 373, 1849–1860. (*Um estudo importante sobre o uso do ácido acetilsalicílico para a prevenção de doença cardiovascular*)

Baron, J.A., Sandler, R.S., Bresalier, R.S., et al., 2006. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. Gastroenterology 131, 1674–1682. (*O aumento do risco de eventos cardiovasculares observados durante este estudo levou, indiretamente, à descoberta de que todos os AINE e coxibes aumentam a pressão arterial*)

Chang, C.W., Horng, J.T., Hsu, C.C., Chen, J.M., 2016. Mean daily dosage of aspirin and the risk of incident Alzheimer's dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study in Taiwan. J. Diabetes Res. 2016, 9027484.

Conaghan, P.G., 2012. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol. Int. 32, 1491–1502. (*Excelente atualização dos AINE, coxibes e toxicidade associada*)

FitzGerald, G.A., Patrono, C., 2001. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med. 345, 433–442. (*Excelente discussão sobre os inibidores seletivos da COX-2*)

Flower, R.J., 2003. The development of COX-2 inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 179–191. (*Revisa os trabalhos que levaram ao desenvolvimento dos inibidores da COX-2; vários diagramas úteis*)

Fries, J.F., 1998. Quality-of-life considerations with respect to arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Med. 104, 14S–20S, discussion 21S–22S.

Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A., 2006. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest. 116, 4–15. (*Artigo influente mostrando que a prostaciclina – avaliada pelos seus metabólitos urinários – é reduzida pelos inibidores da COX-2. Esse fato foi atribuído a uma diminuição na produção vascular, com consequências óbvias para a saúde cardiovascular*)

Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., et al., 1996. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 312, 1563–1566. (*Análise substancial dos efeitos gastrintestinais dos AINE não seletivos*)

Kirkby, N.S., Reed, D.M., Edin, M.L., et al., 2015. Inherited human group IVA cytosolic phospholipase A2 deficiency abolishes platelet, endothelial, and leucocyte eicosanoid generation. FASEB J. 29, 4568–4578. (*Os autores aproveitaram-se de uma mutação extremamente rara em um ser humano para demonstrar que a maioria dos metabólitos da prostaciclina encontrados na urina era proveniente do rim e não da vasculatura. Leia em conjunto com Grosser et al., anteriormente*)

Kirkby, N.S., Tesfai, A., Ahmetaj-Shala, B., et al., 2016. Ibuprofen arginate retains eNOS substrate activity and reverses endothelial dysfunction: implications for the COX-2/ADMA axis. FASEB J. 30, 4172–4179.

Luong, C., Miller, A., Barnett, J., et al., 1996. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. Nat. Struct. Biol. 3, 927–933. (*Um trabalho de pesquisa importante que detalha a estrutura cristalina da COX-2 e sua relevância para a ação dos AINE e coxibes. Leitura essencial se você está realmente interessado no assunto*)

Ouellet, M., Percival, M.D., 2001. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch. Biochem. Biophys. 387, 273–280. (*Propõe uma solução para o mistério do paracetamol*)

Patrignani, P., Patrono, C., 2016. Aspirin and cancer. J. Am. Coll. Cardiol. 68, 967–976. (*Excelente revisão deste tópico interessante. Recomendada*)

Prescott, L.F., 2000. Paracetamol, alcohol and the liver. Br. J. Clin. Pharmacol. 49, 291–301.

Ray, W.A., Varas-Lorenzo, C., Chung, C.P., et al., 2009. Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2, 155–163. (*Este artigo,*

juntamente com um editorial nas páginas 146-147 do mesmo volume, apresenta e comenta as descobertas dos estudos observacionais sobre o risco cardiovascular de uma gama de coxibes e AINE)

Skjelbred, P., Løkken, P., Skoglund, L.A., 1984. Post-operative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory events. Curr. Ther. Res. 35, 377–385. (*Um estudo que mostra que o paracetamol pode ter propriedades anti-inflamatórias em algumas circunstâncias*)

Waldstein, S.R., Wendell, C.R., Seliger, S.L., Ferrucci, L., Metter, E.J., Zonderman, A.B., 2010. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. J. Am. Geriatr. Soc. 58, 38–43.

Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat. New Biol. 231, 232–239. (*O artigo definitivo, original, que propôs a inibição da ciclo-oxigenase como mecanismo de ação dos fármacos semelhantes ao ácido acetilsalicílico*)

Vane, J.R., Botting, R.M. (Eds.), 2001. Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. William Harvey Press, London, p. 584. (*Livro marcante, com múltiplos autores, que cobre todos os aspectos dos mecanismos de ação, ações, efeitos adversos e papel clínico dos inibidores da COX-2 em vários tecidos; excelente abrangência, porém agora um pouco desatualizado*)

Wallace, J.L., 2000. How do NSAIDs cause ulcer disease? Baillière's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 14, 147–159. (*Propõe uma ideia interessante em relação ao papel das duas isoformas de COX na homeostasia gástrica*)

Warner, T.D., Mitchell, J.A., 2004. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 18, 790–804. (*Excelente revisão sobre os inibidores de COX-1/2 e os méritos relativos dos coxibes e o papel fisiológico da COX-2*)

Warner, T.D., Mitchell, J.A., 2008. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 371, 270–273. (*Artigo reflexivo sobre o risco cardiovascular dos AINE*)

Fármacos antirreumáticos

Alldred, A., Emery, P., 2001. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin. Pharmacother. 2, 125–137. (*Revisão útil e atualizada desse ARMD*)

Bondeson, J., 1997. The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. Gen. Pharmacol. 29, 127–150. (*Revisão detalhada, discutindo os possíveis mecanismos de ação desses fármacos*)

Borel, J.F., Baumann, G., Chapman, I., et al., 1996. *In vivo* pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. Adv. Pharmacol. 35, 115–246. (*Borel teve papel fundamental no desenvolvimento da ciclosporina*)

Chan, E.S., Cronstein, B.N., 2010. Methotrexate – how does it really work? Nat. Rev. Rheumatol. 6, 175–178. (*Uma investigação profunda das ações do ARMD provavelmente mais amplamente empregue. Bons diagramas*)

Chandrashekara, S., 2013. Pharmacokinetic consideration of synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 9, 969–981.

Cutolo, M., 2002. Effects of DMARDs on IL-1Ra levels in rheumatoid arthritis: is there any evidence? Clin. Exp. Rheumatol. 20 (5 Suppl. 27), S26–S31. (*Revisa as ações dos ARMD sobre a geração e a liberação do antagonista endógeno de IL-1. Uma visão interessante sobre o mecanismo de ação desses fármacos*)

Davis, J.M., 3rd, Matteson, E.L., 2012. My treatment approach to rheumatoid arthritis. Mayo Clin. Proc. 87, 659–673. (*Escrito do ponto de vista de um médico, esta revisão explica as últimas orientações sobre a classificação de patótipos da artrite reumatoide, ajustando os diferentes tipos de tratamento para atender o paciente*)

Lodowska, J., Gruchlik, A., Wolny, D., Wawszczyk, J., Dzierzewicz, Z., Weglarz, L., 2015. The Effect of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid on the secretion of interleukin 8 by human colon myofibroblasts. Acta Pol. Pharm. 72, 917–921.

Rau, R., 2005. Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents. Clin. Rheumatol. 24, 189–202. (*Discute sobre a sólida posição dos ARMD na clínica, apesar da introdução dos novos biofármacos*)

Smolen, J.S., Kalden, J.R., Scott, D.L., et al., 1999. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 353, 259–260. (*Fornece detalhes dos resultados de um ensaio clínico que mostra a eficácia da leflunomida*)

Agentes anticitocinas e outros biofármacos

Arora, T., Padaki, R., Liu, L., et al., 2009. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. Cytokine 45, 124–131. (*Um artigo que detalha a significância das ações neutralizantes desses fármacos sobre o TNF associado à membrana em contraposição à neutralização do TNF solúvel*)

Bongartz, T., Sutton, A.J., Sweeting, M.J., et al., 2006. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295, 2275–2285. (*O título é autoexplicativo*)

Carterton, N.L., 2000. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. Mol. Med. Today 6, 315–323. (*Boa revisão sobre os agentes moduladores da ação de

TNF-α e IL-1; diagrama simples e claro sobre a ação celular dessas citocinas, e resumos dos ensaios clínicos dos agentes em forma tabular)

Choy, E.H.S., Panayi, G.S., 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 344, 907–916. (*Descrição clara da patogênese da artrite reumatoide, com ênfase nas células e mediadores envolvidos no dano das articulações; excelentes diagramas sobre a interação das células inflamatórias e do mecanismo de ação dos agentes anticitocinas*)

Feldmann, M., 2002. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Immunol. 2, 364–371. (*Excelente revisão sobre o papel das citocinas na artrite reumatoide e os efeitos da terapia anti-TNF, escrita por um dos pioneiros deste tipo de terapia*)

Fiorino, G., Allez, M., Malesci, A., Danese, E., 2009. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 29, 921–927. (*Trata desse raro e inesperado efeito adverso da terapia anti-TNF*)

Jobanputra, P., Maggs, F., Deeming, A., et al., 2012. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. BMJ Open 2, 1–9.

van der Kooij, S.M., le Cessie, S., Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al., 2009. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 68, 1153–1158.

Maini, R.N., 2005. The 2005 International Symposium on Advances in Targeted Therapies: what have we learned in the 2000s and where are we going? Ann. Rheum. Dis. 64 (Suppl. 4), 106–108. (*Revisão atualizada sobre o papel das citocinas na patogênese da artrite reumatoide e os resultados de ensaios clínicos com terapia anti-TNF e anti-IL-1, escrita por um dos pioneiros desse tipo de terapia*)

O'Dell, J.R., 1999. Anticytokine therapy – a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 340, 310–312. (*Editorial com uma excelente cobertura sobre o papel do TNF-α na artrite reumatoide; resume as diferenças entre o infliximabe e o etanercepte*)

Anti-histamínicos

Assanasen, P., Naclerio, R.M., 2002. Antiallergic anti-inflammatory effects of H_1-antihistamines in humans. Clin. Allergy Immunol. 17, 101–139. (*Um trabalho interessante que revisa vários mecanismos alternativos por meio dos quais os anti-histamínicos podem regular a inflamação*)

Leurs, R., Blandina, P., Tedford, C., Timmerm, N.H., 1998. Therapeutic potential of histamine H_3 receptor agonists and antagonists. Trends Pharmacol. Sci. 19, 177–183. (*Descreve os agonistas e antagonistas dos receptores H_3 disponíveis e seus efeitos sobre vários modelos farmacológicos, e discute as possíveis aplicações terapêuticas*)

Simons, F.E.R., Simons, K.J., 1994. Drug therapy: the pharmacology and use of H_1-receptor-antagonist drugs. N. Engl. J. Med. 23, 1663–1670. (*Um tanto desatualizado, mas contém um eficiente tratamento do tópico do ponto de vista clínico*)

Novas perspectivas

Atkinson, T.J., Fudin, J., Jahn, H.L., Kubotera, N., Rennick, A.L., Rhorer, M., 2013. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. Pain Med. 14 (Suppl. 1), S11–S17.

Moss, M.L., Sklair-Tavron, L., Nudelman, R., 2008. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 4, 300–309. (*Revisão acessível sobre esse potencialmente importante novo conceito. Alguns bons diagramas*)

Ouvry, G., Berton, Y., Bhurruth-Alcor, Y., et al., 2017. Identification of novel TACE inhibitors compatible with topical application. Bioorg. Med. Chem. Lett. 27, 1848–1853.

Sharma, M., Mohapatra, J., Acharya, A., et al., 2013. Blockade of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) enhances IL-1-beta and IFN-gamma via caspase-1 activation: a probable cause for loss of efficacy of TACE inhibitors in humans? Eur. J. Pharmacol. 701, 106–113. (*Uma discussão das perspectivas e imprevistos dos inibidores do TNF de baixo peso molecular*)

Wallace, J.L., de Nucci, G., Sulaieva, O., 2015. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications. Curr. Treat. Options Gastroenterol. 13, 377–385.

[1] Aqui utilizamos o termo AINE para incluir os coxibes, porém isso não é uma convenção sempre seguida na literatura.

[2] Com a provável exceção do paracetamol, que vem sendo utilizado clinicamente para baixar a temperatura corporal durante procedimentos cirúrgicos.

[3] Uma condição terrível, na qual a pele destaca-se em tiras, como se tivesse sido escaldada.

[4] Assim chamado porque o fácil acesso aos AINE (frequentemente combinados com outras substâncias, como a cafeína) em medicamentos de venda livre tem induzido algumas pessoas ao consumo desses fármacos, muitas vezes em quantidades prodigiosas, para todas as enfermidades concebíveis. Os operários suíços fabricantes de relógios costumavam partilhar analgésicos da mesma forma que se partilham doces ou cigarros.

[5] Um singular efeito colateral do AINE diclofenaco veio à luz quando uma equipe de cientistas investigou o curioso declínio na população de algumas espécies de abutres no subcontinente indiano. O gado morto constitui uma importante parte da dieta dessas aves, e alguns animais haviam sido tratados com diclofenaco por motivos veterinários. Ficou patente que quantidades residuais do fármaco nas carcaças são particularmente tóxicas para essa espécie.

[6] De fato, muitas pessoas não o consideram de todo como um “fármaco”. Muitos estudos de agregação plaquetária humana foram arruinados, pois os voluntários não declaravam o seu consumo de ácido acetilsalicílico.

[7] O termo “artrite” refere-se simplesmente a distúrbios inflamatórios das articulações. Clinicamente, são reconhecidos mais de 50 tipos distinguíveis. Para o leigo, porém, a artrite geralmente denota *osteoartrite* ou *artrite reumatoide*. Estas são com frequência confundidas, embora sejam entidades totalmente distintas.

[8] Historicamente classificados como tal porque, de forma diferente dos AINE, diminuíam a velocidade de hemossedimentação (VHS) – um marcador de inflamação aguda ligado ao aumento do fibrinogênio

plasmático. Atualmente, outros reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa (PC-R), são em geral preferidos pelos reumatologistas como marcadores bioquímicos da atividade da doença.

[9] Como a margem terapêutica é muito pequena, os reumatologistas costumam dizer que “os pacientes precisam correr antes de poder caminhar”.

[10] Isso não se aplica, certamente, ao ácido acetilsalicílico em baixas doses.

28 Pele

CONSIDERA3XES GERAIS

Com uma área de superfície de cerca de 1,6 a 1,8 m^2 e aproximadamente 4,5 kg de peso no adulto, a pele é o maior e mais pesado órgão do corpo. Ela é também um alvo importante para a terapia farmacológica, agentes cosméticos, entre outros. Aqui abordamos a estrutura da pele humana e revemos brevemente algumas patologias dermatológicas comuns. Discutimos, a seguir, alguns dos muitos tipos de fármacos que atuam na pele ou através dela.

INTRODU3ГO

A pele é um órgão complexo com muitos papéis.[1] Em primeiro lugar, atua como uma barreira. Sendo impermeável à água, previne a perda de umidade do corpo e a entrada de água e muitas outras substâncias. Ela ainda protege os tecidos subjacentes contra lesões térmicas e mecânicas e defende-os da radiação ultravioleta e da infecção. Ainda que os microrganismos possam sobreviver no ambiente levemente ácido da superfície da pele, não conseguem atravessar com facilidade a sua barreira exterior. No caso de o fazerem, encontram sistemas especializados de vigilância imunológica,

compreendendo as *células de Langerhans*, um tipo de célula dendrítica, bem como mastócitos e outros tipos de células imunocompetentes.[2]

Uma segunda função é a termorregulação. Cerca de 10% do volume total de sangue está nas redes capilares densas da pele. Arteríolas cutâneas, controladas pelo sistema nervoso simpático, regulam o fluxo de sangue e a perda de calor pela pele. As glândulas sudoríparas (*glândulas écrinas*) secretam um líquido aquoso sob controle colinérgico, que, ao evaporar, aumenta a perda de calor.

A luz solar estimula a síntese de vitamina D_3 (colecalciferol) no *estrato basal* e no *estrato espinhoso* da pele. A ausência desta vitamina, causada pela exposição inadequada ao componente ultravioleta (UVB) da luz do sol, pode levar a sintomas de carência (ver Capítulo 37). O pigmento *melanina* de cor escura, que protege a pele contra a radiação solar excessiva, potencialmente prejudicial, dá à pele a sua cor característica e é produzido pelos melanócitos na camada basal da epiderme na junção com a derme. A formação de grânulos de melanina é estimulada pela luz solar de acordo com a intensidade da luz predominante.

A pele é também um órgão profundamente sensorial. Ela é densamente inervada por neurônios, incluindo terminações nervosas específicas que sinalizam dor, calor e frio; os receptores especializados que detectam o toque (*corpúsculos de Meissner*) e a pressão (*corpúsculos de Paccini*), bem como prurido (uma sensação exclusiva da pele com uma farmacologia interessante). Os corpos celulares dos nervos sensoriais cutâneos residem nos gânglios das raízes dorsais.

Como são visíveis, a pele e os fâneros (pelos e unhas) têm papel importante na sinalização social e sexual. Como tal, ela é um importante alvo para preparações cosméticas, agentes de camuflagem, loções bronzeadoras, compostos antienvelhecimento, entre outros. Como a pele com má aparência pode causar problemas de adaptação social ou até mesmo doença psiquiátrica grave, a distinção entre um agente terapêutico e uma preparação cosmética pode tornar-se confusa. De fato, o mercado para cosmecêuticos, como são chamados, é enorme: só nos EUA foram gastos mais de 8 bilhões de dólares nestes compostos em 2012 (muitos dos quais sem prova de eficácia) (Nolan *et al*., 2012).

Abordamos aqui, de forma breve, algumas condições comuns que afetam a pele e alguns dos fármacos usados para tratá-las (Tabela 28.1). Na maior parte dos casos, esses fármacos também têm outros usos e os seus mecanismos de ação estão descritos em outro local do livro; assim as referências apropriadas são apresentadas na Tabela 28.1. A inflamação é uma característica comum das doenças da pele, e os fármacos anti-inflamatórios, discutidos em detalhe no Capítulo 27, são frequentemente usados. Em outras situações, os próprios fármacos, ou a sua utilidade particular, são quase únicos para a farmacologia da pele e serão explicados com um pouco mais de detalhe. Os fármacos usados para tratar as infecções e neoplasias da pele são discutidos nos Capítulos 52, 54 e 57.

A aplicação tópica de fármacos na pele pode ser usada como uma via para administração sistêmica (ver Capítulo 9) e também para tratar os tecidos subjacentes. Por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) aplicados topicamente reduzem a inflamação das articulações e do tecido conjuntivo subjacentes com menos efeitos adversos do que os observados com a administração sistêmica (Klinge e Sawyer, 2013). Contudo, não iremos abordar aqui esse tópico em profundidade.

ESTRUTURA DA PELE

A pele compreende três camadas: a mais externa, a *epiderme*; uma média, a *derme*; e a mais interna, a *subderme*, por vezes chamada de *hipoderme* ou *tela subcutânea* (Figura 28.1).

A epiderme consiste majoritariamente em queratinócitos. Existem quatro camadas de células. O *estrato basal* é a camada mais interna e está adjacente à *junção dermoepidérmica*. Compreende principalmente queratinócitos em divisão, dispersos e melanócitos. Estes últimos produzem grânulos de melanina em *melanossomas*, que são transferidos para os queratinócitos em divisão. À medida que os queratinócitos se dividem e se diferenciam, eles progridem em direção à superfície da pele. Na camada seguinte eles formam o *estrato espinhoso* (camada espinhosa), assim chamado porque os *desmossomos* (ligações proteicas intercelulares) começam a surgir nas células. Gradualmente, essas células começam a tornar-se achatadas, adotando morfologia *pavimentosa* (escamosa). Elas perdem os seus núcleos e o citoplasma adquire uma aparência granular. Imediatamente acima desta,

encontra-se uma fina camada de tecido translucente chamada *estrato lúcido*. A camada mais externa da pele é o *estrato córneo*. Nesta zona, os queratinócitos individuais já não são viáveis, porque estão fundidos (cornificados). A maior parte dos tecidos tem 10 a 30 níveis dessas camadas de tecido endurecidas. Os *corneócitos*, como são agora chamados, estão rodeados por um invólucro proteico hidratado. Bicamadas lipídicas ocupam o espaço extracelular constituindo uma camada hidrofílica à prova de água. O conteúdo de água e lipídios da pele é crucial para o seu funcionamento. Se a umidade da camada hidratada diminui, a pele perde as suas propriedades e "quebra". Os queratinócitos são normalmente substituídos a cada 45 dias (Bergstresser e Taylor, 1977) e, assim, a pele saudável descama constantemente e perde a camada mais externa de células cornificadas. Se isso não ocorrer, começam a surgir placas de pele seca.

Tabela 28.1 Tratamento farmacológico de algumas doenças cutâneas comuns.

Doença	Classe	Exemplos	Comentários	Capítulo
Acne	Antibacterianos	Eritromicina, clindamicina, vários agentes antissépticos	Para a acne leve a moderada. Normalmente aplicado topicamente, mas por vezes também é utilizado como tratamento sistêmico.	52
	Retinoides	Isotretinoína, adapaleno, tretinoína	Para doenças mais graves, combinado com agentes anti-infecciosos. Por vezes também é utilizado como tratamento sistêmico	–
	Antagonistas dos androgênios	Co-cyprindiol	Para a doença moderada a grave	36
Alopecia	Antiandrogênios, vasodilatadores	Finasterida, minoxidil	Em geral, apenas em homens	36, 23

Hirsutismo	Inibidor da síntese de DNA/RNA	Eflornitina	Em geral, apenas em mulheres	57
Infecções	Antibacterianos	Bacitracina, metronidazol, mupirocina, sulfato de neomicina, polimixinas, retapamulina, sulfadiazina, sais de prata	Geralmente administrados topicamente, mas podem ser fornecidos por via oral	52
	Antivirais	Aciclovir, penciclovir		53
	Antifúngicos	Amorolfina, clotrimazol, econazol, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, terbinafina, tioconazol		54
	Antiparasitários	Parasiticidas tópicos, por exemplo, benzoato de benzila, dimeticona, malation, permetrina, tazaroteno	–	55
Prurido	Anti-histamínicos, anestésicos tópicos e fármacos relacionados	Crotamitona, difenidramina, doxepina	Os anti-histamínicos podem ser administrados tópica ou oralmente. Por vezes, é útil o emprego de um anti-histamínico "sedativo"	18
Eczema	Glicocorticoides	Potência moderada (*i. e., hidrocortisona, ésteres de betametasona)*	Podem ser combinados com agentes antibacterianos ou antifúngicos se existir infecção	27, 34
	Retinoides	Alitretinoína, acitretina	Administrados VO. Utilizados apenas se a	–

			terapia glicocorticoide falhar	
	Inibidores da calcineurina	Pimecrolimo, tacrolimo	Frequentemente de uso tópico, mas às vezes sistêmico. Utilizados para doenças mais graves	27
Psoríase	Análogos da vitamina D	Calcipotriol, calcitriol, tacalcitol	Fármacos ARMD e fármacos anticitocinas são usados para os casos graves	5, 7, 27
	Retinoides	Acitretina, alitretinoína, tazaroteno	Por vezes são utilizados retinoides orais	–
	Glicocorticoides	Potência moderada (*i. e.*, butirato de hidrocortisona, propionato de clobetasol)	Podem ser combinados com agentes antibacterianos ou antifúngicos se existir infecção	27, 34, 52, 54
	Inibidores de calcineurina	Pimecrolimo, tacrolimo	Podem ser administrados por via tópica ou sistêmica. Utilizados para doenças mais graves	27
Rosácea	Antibacterianos ou agentes adrenérgicos α_2	Doxiciclina, eritromicina, metronidazol, tetraciclina ou brimonidina	Glicocorticoides estão contraindicados	52
Urticária	Anti-histamínicos	Difenidramina, doxepina	Geralmente administrados por via oral. Por vezes é útil o emprego de um anti-histamínico "sedativo"	18
Verrugas	Agentes	Formaldeído,	Muitas dessas	–

	queratolíticos e outros	imiquimode, podofilotoxina, ácido salicílico, nitrato de prata	substâncias são encontradas em tratamentos patenteados de verrugas

ARMD, fármacos antirreumatismais modificadores de doença.

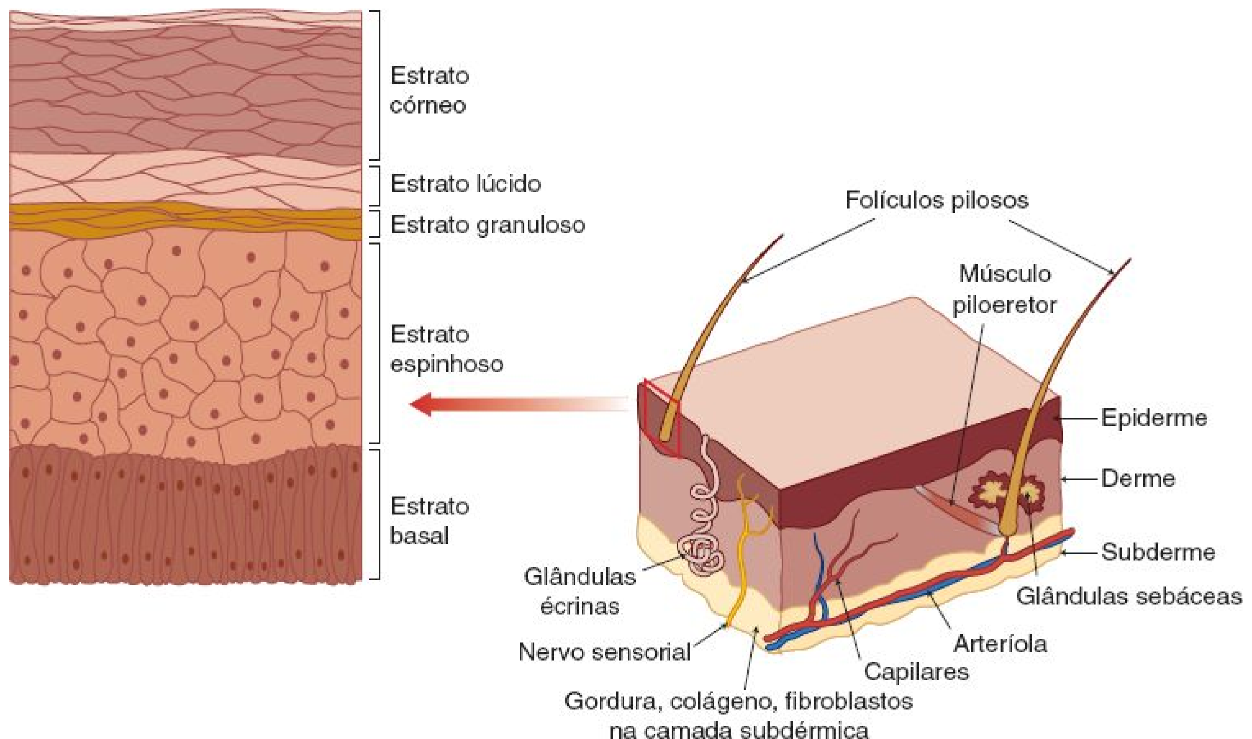


Figura 28.1 Diagrama simplificado ilustrando a estrutura da pele. A pele compreende três camadas principais de diferentes cores no desenho à direita: epiderme (*vermelho/marrom*); derme (*cor-de-rosa*); e subderme (*amarelo*). À esquerda está um diagrama ampliado da complexa camada exterior, epiderme. Não estão representadas as glândulas apócrinas dentro dos folículos pilosos.

Abaixo da epiderme está a derme. A espessura desta camada é variável. Em alguns tecidos é bastante espessa (p. ex., palmas e plantas dos pés) e, em outros, bastante fina (p. ex., pálpebras). Histologicamente, a derme compreende uma *camada papilar* e uma *camada reticular*, mais profunda. O principal tipo de célula é o fibroblasto. Estes produzem e secretam elementos estruturais importantes da pele, tais como glicoproteínas, que contribuem

para a hidratação do tecido, colágeno e elastina, que lhe conferem força e elasticidade. Outros tipos de células associadas ao sistema imune estão também presentes (ver Capítulo 7). A derme tem uma rica rede de vasos sanguíneos e linfáticos e é densamente inervada.

Folículos pilosos, *glândulas sebáceas* e *glândulas sudoríparas* estão incluídos na derme. Os folículos pilosos são revestidos por células especializadas que produzem queratina e melanócitos que produzem pigmento para a haste do pelo em crescimento. Associado a cada folículo piloso está o músculo *erector pili*, que é responsável pela ereção do pelo. Frio, medo e outros estímulos emocionais intensos desencadeiam essa resposta, dando a sensação de "arrepio". Glândulas sebáceas associadas aos folículos pilosos revestem o pelo com substâncias cerosas. O crescimento do pelo e a atividade dessas glândulas são controlados pelos androgênios.

Há dois tipos de glândulas sudoríparas: as glândulas *apócrinas*, que estão associadas especialmente ao pelo das axilas e do períneo e secretam uma substância proteica para o interior do folículo piloso, e as glândulas *écrinas*, distribuídas por grande parte da superfície da pele.

A camada mais interna da pele é a hipoderme ou cútis. Esta compreende os tecidos conjuntivo e adiposo, que pode ser particularmente espesso em algumas áreas anatômicas (p. ex., o abdome).

DOEN3AS COMUNS DA PELE

▼ Aqui revemos brevemente algumas patologias cutâneas comuns, com enfoque naquelas para as quais existe tratamento farmacológico específico.

ACNE

▼ A forma mais comum da doença ocorre na puberdade, especialmente em rapazes, mas também (e, por vezes, de forma devastadora) em meninas. Alterações nos androgênios em circulação estimulam as glândulas sebáceas acessórias dos folículos pilosos, com dilatação e bloqueio por sebo e restos celulares da unidade pilossebácea. O material confinado pode

infeccionar, causando uma reação inflamatória que constitui o problema. Normalmente, a acne desaparece após a puberdade, mas algumas formas persistem ou manifestam-se mais tarde na vida e exigem tratamento prolongado. A acne grave pode causar cicatrizes na pele e ter consequências psicológicas consideráveis.

ROSБCEA

▼ A característica diagnóstica da rosácea é a hiperemia crônica da pele da face. Frequentemente há um padrão característico em que o eritema envolve o nariz, as regiões genianas e a região frontal. O eritema é causado por vasodilatação, sendo frequentemente visíveis vasos sanguíneos perto da superfície da pele. A pele afetada pode tornar-se seca e descamativa e pode ocorrer uma sensação de picada ou queimadura, assim como maior tendência para corar em resposta a vários estímulos, incluindo esforço físico, estresse emocional, calor, luz solar e alimentos condimentados.

Há uma base genética para essa patologia. É mais prevalente em mulheres do que em homens e pode exacerbar-se durante a menopausa. Não tem cura e os sintomas podem ter longa duração e ser difíceis de controlar, havendo um papel para a terapia farmacológica, entre outras. A causa da rosácea é discutível. A infecção pode ser um desencadeante, mas a rosácea pode ser um distúrbio do sistema imune inato no qual os peptídios antimicrobianos da pele são indiretamente responsáveis pelos sintomas (Antal *et al*., 2011; Yamasaki e Gallo, 2011). Em geral, antibióticos ou agonistas α_2 são as primeiras escolhas quando o manejo clínico exige medicamentos.

Pele 

A pele é o maior e mais pesado órgão do corpo. Consiste em três grandes componentes:

- *Epiderme.* Camada mais externa e constituída de quatro camadas de queratinócitos com melanócitos dispersos. Os queratinócitos dividem-se na camada basal e migram para a superfície da pele, onde formam camadas cornificadas. Os lipídios nos espaços extracelulares conferem propriedades hidrorrepelentes
- *Derme.* Camada média, com espessura variável. Consiste em fibroblastos que produzem componentes estruturais como colágeno e elastina, bem como células imunocompetentes. Folículos pilosos e glândulas sudoríparas estão também dispostos nesta camada, que é densa em nervos, vasos sanguíneos e linfáticos
- *Hipoderme ou tela subcutânea.* Compreende o tecido conjuntivo e quantidades variáveis de tecido adiposo.

A pele tem quatro grandes funções:

- *Barreira.* A pele previne a entrada ou saída de água, outras substâncias e microrganismos. Também atua como uma barreira térmica e mecânica e de absorção de choque
- *Termorregulação.* Dilatação da rica rede capilar da pele, em conjunto com a sudorese, aumenta a perda de calor, enquanto a vasoconstrição tem o efeito contrário
- *Síntese de vitamina D.* A luz solar estimula a síntese de vitamina D_3 pelas células na camada epidérmica
- *Um órgão sensorial.* A pele contém receptores abundantes para toque, calor, frio, dor e prurido. A informação originada nesses receptores dérmicos é uma das principais formas como interagimos com o mundo exterior.

ALOPECIA E HIRSUTISMO

▼ Existem dois tipos de alopecia: *alopecia de padrão masculino* (*alopecia androgênica*) e *alopecia areata*. A alopecia androgênica é causada pela elevação dos níveis de androgênios e, portanto, afeta particularmente os homens após a puberdade; começa com recessão bitemporal e progride. Os androgênios inibem o crescimento do pelo no escalpo, mas estimulam-no em outros locais (p. ex., face, tórax, dorso etc.). A alopecia areata é uma condição na qual os pelos caem em áreas bem circunscritas. Essas áreas acabam coalescendo, levando à alopecia total. A doença parece ter origem autoimune.

O hirsutismo é comum em homens (que raramente se queixam), mas é menos socialmente aceito em mulheres. A causa é a elevação dos níveis de androgênios, que estimulam o crescimento de pelo em áreas do corpo em que normalmente não existem nas mulheres (p. ex., na face); isso é mais comum em alguns grupos étnicos e é raramente patológico, mas pode ser manifestação de tumores endócrinos androgenizantes (como os *tumores de células de Sertoli-Leydig*, que são tumores ovarianos funcionantes raros).

ECZEMA

▼ Este é um termo genérico e refere-se a uma condição comum em que a pele se torna seca, pruriginosa, descamativa e inflamada. A distribuição é típica, particularmente nas superfícies de flexão (p. ex., punhos, cotovelos e atrás dos joelhos, ao contrário da psoríase). Existem várias potenciais causas. O *eczema atópico* (também chamado de *dermatite atópica*) é a doença inflamatória cutânea mais comum, afetando cerca de 25% de todas as crianças e cerca de 5% dos adultos. É frequentemente observado em pacientes que também sofrem de asma ou rinite sazonal (febre do feno), embora a antiga noção de

que esse tipo de eczema seja primariamente uma patologia imunológica tenha pouco suporte científico. Tende a afetar famílias, indicando suscetibilidade genética. *Dermatite de contato* surge quando a pele se torna "sensibilizada" para um antígeno particular. A sensibilidade ao níquel é um exemplo clássico: o contato com o metal provoca a produção de anticorpos ou a modificação de elementos estruturais da epiderme que levam à produção de anticorpos. Isso é mais frequentemente observado em mulheres porque é um componente comum de bijuteria[3] (mais barata). Crê-se atualmente que a fisiopatologia provenha da alteração da função de barreira que resulta em perda epidérmica de água, e um ciclo vicioso de prurido e coçadura com liberação de mediadores de inflamação. A penetração de alergênios e sua interação com células de Langerhans carregadas com IgE pode adicionar um componente imunológico Th2-mediado. O *eczema xerótico* refere-se a eczema produzido quando a pele se torna ressecada. Isso é mais comum durante os meses de inverno, especialmente entre pessoas idosas.

PRURIDO

▼ O prurido é um sintoma comum de doenças da pele, mas pode ocorrer também no contexto de patologias sistêmicas como a icterícia obstrutiva, ou distúrbios neurológicos como o herpes-zóster. Alguns fármacos (p. ex., opioides) também podem causar prurido. Existe uma relação complexa entre os sistemas neurais que detectam e transduzem a dor e o prurido (Greaves e Khalifa, 2004; Ikoma *et al.*, 2006) e pode haver uma população de nociceptores especializados que funcionam como "transdutores de prurido".

Doenças cutâneas que frequentemente causam prurido incluem eczema, urticária e psoríase. Estas são amplamente causadas pela liberação de mediadores inflamatórios na pele pelos mastócitos (p. ex., histamina, leucotrienos, proteases e citocinas).

URTICБRIA

▼ Este termo refere-se a um conjunto de alterações inflamatórias da pele caracterizadas por elevações ou pápulas na pele ("urticária"). Tais inflamações apresentam normalmente margem avermelhada e são intensamente pruriginosas. Existem várias causas conhecidas, incluindo exposição ao sol (*urticária solar*),[4] calor ou frio, mordeduras ou picadas de inseto, alimentos ou infecção, bem como alguns fármacos. Muitos casos são de natureza alérgica, enquanto outros são de causa desconhecida. Uma manifestação bizarra de urticária observada em algumas pessoas é a *dermografia* – literalmente, "escrita na pele". Trata-se de uma forma exagerada da "resposta tripla" causada pela injeção de histamina na pele (ver Capítulo 18) e, nesse caso, provocada por coçadura ou, em alguns casos, simplesmente por riscar ou esfregar a pele.

A urticária está associada a alterações inflamatórias na derme, incluindo desgranulação mastocitária e a liberação de mediadores que a acompanha. Pode coexistir com uma condição relacionada, *angioedema*, que afeta primariamente os vasos sanguíneos da camada dérmica. A urticária pode desaparecer relativamente depressa ou persistir por semanas (*urticária crônica*). Esse distúrbio pode ser difícil de manejar, e até mesmo os glicocorticoides, que suprimem a maior parte das respostas inflamatórias, geralmente não são efetivos.

PSORHASE

▼ Com exceção da dermatite atópica, a psoríase é a doença inflamatória cutânea mais comum que afeta cerca de 2 a 3% dos europeus. É uma doença autoimune e já foram identificados um componente genético e vários locais de suscetibilidade, a maior parte dos quais relacionada com o funcionamento do sistema imune. Citocinas, como TNF, IL-17 e IL-23, estão envolvidas no mecanismo inflamatório, e biofármacos anticitocinas podem ser usados para tratar manifestações graves da doença (ver Capítulo 7). Histologicamente, manifesta-se por inflamação acompanhada por hiperproliferação de queratinócitos. Isso leva a acúmulo de pele morta em placas nos locais da doença. A forma mais comum é a *psoríase em placas*. Esta se apresenta como áreas de pele prateado-esbranquiçada em escamas, rodeadas por margens vermelhas. A distribuição é habitualmente muito característica, com placas que surgem primeiro nos joelhos e cotovelos. As lesões podem ser dolorosas e são por vezes pruriginosas (de fato, a palavra "psoríase" tem origem no grego e significa literalmente "pele com coceira", embora, em contraste com o eczema, o prurido não seja de forma alguma um sintoma predominante).

A psoríase pode ainda afetar as unhas, dando-lhes um aspecto "perfurado", as articulações (típica, mas não exclusivamente, as articulações interfalângicas distais) e outros tecidos conjuntivos (*artrite psoriática*).

A psoríase é geralmente uma condição para toda a vida, mas pode aparecer e desaparecer sem razão aparente. Diz-se que o estresse é um fator precipitante, tal como o ressecamento da pele. Vários fármacos (p. ex., antagonistas β-adrenérgicos, AINE e lítio) são possíveis precipitantes de surtos da doença (Basavaraj *et al.*, 2010).

VERRUGAS

▼ As verrugas são infecções provocadas por um dos muitos tipos de papilomavírus humano (HPV). Caracterizam-se por pequenas lesões elevadas com forma irregular. Como a infecção da epiderme pelo vírus provoca *hiperqueratinização*, elas são "ásperas" à palpação.

As muitas variedades de HPV são, em geral, específicas para determinados tecidos, de forma que diferentes cepas originam diferentes tipos de verrugas em diversas localizações anatômicas. O tipo mais comum é normalmente encontrado nas mãos e nos pés (p. ex., *verruga plantar*). Outros tipos de HPV infectam especificamente a região anogenital, originando *verrugas anogenitais*.

A maioria das verrugas é de natureza benigna e desaparece espontaneamente após um período de tempo (geralmente semanas a meses). No entanto, alguns tipos de HPV estão ligados a cânceres como o câncer do colo do útero. Espera-se que, com o tempo, a imunização contra o HPV reduza a incidência desta doença.

OUTRAS INFEC3XES

▼ Além da acne e da rosácea, existem várias outras infecções cutâneas bacterianas que podem ser tratadas com antibióticos apropriados, sejam tópicos ou sistêmicos. Estas incluem infecções superficiais da pele como *erisipelas*, *impetigo* e *celulite* – que é uma infecção mais profunda envolvendo principalmente a derme e a tela subcutânea, geralmente dos membros inferiores.

Infecções fúngicas da pele são um problema comum. *Tinha, Candida* e outras infecções (ver Capítulo 53) afetam a pele em vários locais (p. ex., *tinea pedis* – "pé de atleta"). Estas

infecções são fáceis de contrair e podem ser difíceis de erradicar totalmente.

As infecções virais mais comuns que afetam a pele são *herpes simples* (herpes) e *herpes-zóster* (zona), ambas podendo ser tratadas com fármacos antivirais (ver Capítulo 53). As infecções parasitárias mais comuns da pele são a pediculose da cabeça (*Pediculus humanis capitus*), a pediculose pubiana (*Pthirus pubis*) e a escabiose (*Sarcoptes scabiei*).

FБRMACOS QUE ATUAM NA PELE

FORMULAЗГO

Elaborar fármacos para a pele é ao mesmo tempo fácil e difícil. Ao contrário da maioria das situações terapêuticas, os fármacos podem ser aplicados diretamente no tecido acometido em pomadas, soluções, cremes, pastas, pó etc. No entanto, há uma advertência importante: como a pele é uma barreira muito efetiva, consegue impedir a entrada de muitos agentes medicinais e isso pode constituir um problema. Para atingir o seu local de ação (frequentemente a camada mais profunda da epiderme ou a derme), o fármaco tem de passar através da camada epidérmica com o seu ambiente aquoso altamente rico em lipídios. A administração transdérmica de fármacos é, portanto, um tópico altamente especializado (ver Capítulo 9). De maneira geral, a absorção é facilitada se a molécula for predominantemente hidrofóbica: assim, por exemplo, os glicocorticoides são frequentemente transformados em derivativos a ésteres de ácidos graxos para os tornar mais facilmente absorvíveis. A utilização de um *curativo oclusivo* à prova de água para cobrir a pele após aplicar o fármaco melhora a absorção, porque mantém a epiderme hidratada.

O veículo no qual o fármaco é diluído também é importante. Cremes e pomadas – essencialmente emulsões de óleo/água estáveis – podem ser ajustados a fármacos individuais. Por exemplo, o **tacrolimo** formulado como pomada pode ser usado topicamente na pele, enquanto óleo em água é melhor para um fármaco hidrossolúvel como um AINE. A aparência e o odor do fármaco formulado também são importantes. A maioria dos

pacientes prefere ingerir um comprimido a aplicar cremes que sejam gordurosos, apresentem mau cheiro ou mau aspecto em grandes áreas da pele (Tan *et al*., 2012).

A condição física da pele é importante na manutenção da sua função de barreira e vários agentes podem ser usados para proteger a pele e promover a sua reparação. Esses incluem *emolientes*, que reidratam a pele, e *cremes de barreira*, que ajudam a prevenir danos provocados por agentes irritantes. O uso de tais agentes está normalmente indicado em simultâneo com os fármacos.

Muitas ideias novas para formular fármacos para passagem transdérmica estão sob investigação, incluindo o uso de "nanotransportadores" e outras medidas químicas sofisticadas (Reis *et al*., 2017).

PRINCIPAIS FБRMACOS USADOS EM DOENЗAS DA PELE

Vários fármacos no arsenal dermatológico são também usados para tratar outras patologias e o seu mecanismo de ação é o mesmo. O uso dos agentes descritos adiante para tratar patologias cutâneas específicas está exposto na Tabela 28.1. Referenciamos o leitor para outros capítulos do livro em que pode ser encontrada informação sobre esses agentes. Outros fármacos, como análogos das vitaminas A e D, são bastante específicos da farmacologia da pele.

AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os Capítulos 51 a 56 descrevem de modo exaustivo o mecanismo de ação deste grupo de fármacos. Os antibióticos podem ser aplicados topicamente em doenças como o impetigo e a acne, ou administrados por via sistêmica no caso de celulite ou rosácea. Infecções fúngicas da pele são geralmente tratadas com fármacos fungicidas tópicos, mas preparações orais a **crotamiltona** podem ser usadas em algumas circunstâncias. Infecções por herpes simples podem ser tratadas com **aciclovir** ou **penciclovir**, tópico ou sistêmico (ver Capítulo 53).

GLICOCORTICOIDES E OUTROS AGENTES ANTI-INFLAMATYRIOS

Como se pode prever, anti-histamínicos (ver Capítulo 18) são úteis no controle do prurido leve, pelo menos em algumas circunstâncias como eczema, mordidas de inseto e inflamação leve. Outro fármaco tópico útil no tratamento do prurido é a **crotamiltona**, que atua rapidamente e tem efeitos de longa duração. O mecanismo de ação é desconhecido.

No entanto, os principais agentes para tratamento da inflamação da pele são os glicocorticoides. Estes fármacos são amplamente usados para tratar psoríase e eczema e suprimir prurido. Seu mecanismo de ação geral está descrito nos Capítulos 3, 27 e 34. As preparações usadas na prática da dermatologia são normalmente formuladas como ésteres de ácidos graxos dos fármacos ativos, o que promove sua absorção através das camadas altamente hidrofóbicas da pele, mas também altera a sua eficácia: por exemplo, a potência da **hidrocortisona** tópica na pele é bastante aumentada por meio de sua formulação como éster butirato.

Fármacos e pele 

Formulação. Como a pele compreende uma combinação única de estruturas hidrofóbicas/hidrofílicas, muitos fármacos não são absorvidos, e formulações especiais podem ser necessárias para promover a penetração.

Vários fármacos usados para doenças da pele são também utilizados para tratar patologias de outros órgãos. Os principais grupos são:

- *Glicocorticoides.* Amplamente usados para tratar psoríase, eczema e prurido devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Eles são normalmente formulados de modo especial para aumentar a sua penetração tópica
- *Agentes antimicrobianos.* Usados topicamente ou por via sistêmica para tratar infecções da pele (p. ex., acne, impetigo, celulite e rosácea)
- *Antagonistas hormonais.* Antagonistas androgênicos são usados topicamente ou por via sistêmica para tratar a alopecia de padrão masculino ou o hirsutismo nas mulheres
- *Derivados da vitamina D.* Fármacos como o **calcitriol**, **calcipotriol** e **tacalcitol** são usados para tratar psoríase.

Alguns fármacos são usados quase exclusivamente para patologias da pele. Estes incluem:

- *Retinoides.* São derivados da vitamina A e incluem **tretinoína**, **isotretinoína**, **alitretinoína**, **tazaroteno** e **adapaleno**. São usados para tratar acne, eczema e psoríase. São normalmente administrados topicamente, mas podem ser fornecidos por via oral.

▼ Embora os esquemas variem por todo o mundo, a convenção é a classificação desses fármacos por potência. Por exemplo:

- *Leve:* por exemplo, hidrocortisona
- *Moderado:* por exemplo, **dipropionato de alclometasona**, **butirato de clobetasona**, **fludroxicortida** e **fluocortolona**

- *Potente:* por exemplo, **dipropionato de beclometasona**, **betametasona** (vários ésteres), **acetonido de fluocinolona**, **fluocinonida**, **propionato de fluticasona**, **furoato de mometasona** e **triancinolona acetonida**
- *Muito potente:* por exemplo, **propionato de clobetasol** e **valerato de diflucortolona**.

A escolha do glicocorticoide depende da gravidade da doença e, considerando a variabilidade da espessura da pele de uma localização para outra, do local anatômico. Eles são por vezes usados em combinação com fármacos bactericidas ou fungicidas quando aplicados no local de uma infecção.

A ação dos glicocorticoides na pele tem um mecanismo semelhante ao do seu efeito em outros locais do corpo. Eles são inibidores potentes da liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, da ativação e migração dos neutrófilos, e da ativação das células imunes (ver Capítulos 7 e 27). Sua aplicação tópica produz vasoconstrição na pele, causando uma reação de "branqueamento" característica.[5] O mecanismo é desconhecido.

Efeitos adversos. De modo geral, o tratamento a curto prazo com preparações de esteroides de baixa potência é seguro; algumas formulações de hidrocortisona estão disponíveis nas farmácias sem prescrição. No entanto, existem efeitos adversos potencialmente graves associados ao uso prolongado de membros mais potentes da classe. Estes incluem:

- *"Rebote" de esteroides*. Se a terapia tópica for interrompida abruptamente, a doença subjacente com frequência volta mais agressiva. Isso ocorre provavelmente porque o receptor de glicocorticoide é regulado negativamente durante o tratamento tópico, não podendo responder mais aos glicocorticoides circulantes, que mantêm um "tônus" anti-inflamatório quando o tratamento é suspenso. Retirar o fármaco aos poucos pode evitar esse problema
- *Atrofia cutânea*. Os efeitos catabólicos dos glicocorticoides (ver Capítulo 34) podem levar à atrofia da pele, incluindo estrias e

pequenos vasos visíveis (telangiectasias), que são apenas parcialmente reversíveis após o tratamento ser interrompido

- *Efeitos sistêmicos*. A absorção sistêmica pode causar depressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, conforme descrito no Capítulo 34, mas isso não parece constituir um risco significativo na prática clínica normal (Castela *et al*., 2012)
- *Disseminação de infecção*. Como os glicocorticoides suprimem o sistema imune, existe o perigo de que eles possam agravar ou reativar infecções. Por isso, estão contraindicados na acne, em que coexiste infecção
- *"Rosácea induzida por esteroide" (eritema cutâneo e pústulas)* é um problema descrito durante o tratamento da pele da face com glicocorticoides potentes.

Para os casos mais graves de eczema ou de psoríase ou quando os glicocorticoides são ineficazes, a aplicação tópica ou sistêmica de imunossupressores, como **ciclosporina**, **pimecrolimo** ou tacrolimo, pode ser bem-sucedida (ver Capítulo 27). A utilização de biofármacos (frequentemente "*off label*") como o **adalimumabe** e o **infliximabe** e outros "moduladores de citocinas" por especialistas em casos graves está aumentando e parece muito promissora (Williams, 2012; Noda *et al*., 2015).

FБRMACOS USADOS PARA CONTROLAR O CRESCIMENTO CAPILAR

O crescimento capilar em ambos os sexos é controlado por androgênios, assim como o é a alopecia de padrão masculino. Por esta razão, antagonistas dos androgênios, ou compostos que modulam o metabolismo dos androgênios, podem ser usados para tratar o hirsutismo nas mulheres e a alopecia androgênica nos homens.

O **cociprindiol** é uma mistura do agente antiandrogênico, **acetato de ciproterona**, e do hormônio sexual feminino, **etinilestradiol**. A antagonização das ações androgênicas reduz a produção de sebo pelas glândulas sebáceas e também o crescimento capilar (que é androgênio-dependente), podendo ser usado para tratar a acne e o hirsutismo nas

mulheres. Efeitos adversos incluem o tromboembolismo venoso e está contraindicado em mulheres com história familiar de doença cardiovascular.

A **finasterida** inibe a enzima (5α-redutase) que converte a testosterona no androgênio mais potente, di-hidrotestosterona (ver Capítulo 36). É de uso tópico (normalmente em combinação com o minoxidil) para o tratamento da alopecia androgênica e oral para a hipertrofia prostática. O tratamento leva meses até produzir alterações evidentes. Efeitos adversos resultantes da sua ação no metabolismo androgênico incluem redução da libido, possível impotência e dor mamária.

A **eflornitina** foi originalmente desenvolvida como um fármaco antiprotozoário (ver Capítulo 55). Pode ser usada topicamente para tratar o hirsutismo porque inibe irreversivelmente a *ornitina descarboxílase* nos folículos pilosos. Isso interrompe a replicação celular e o crescimento de novos cabelos. Efeitos adversos incluem reações cutâneas e acne.

O **minoxidil** é um fármaco vasodilatador originalmente desenvolvido para tratar hipertensão arterial (ver Capítulo 23). Aplicado topicamente, é convertido nos folículos pilosos em um metabólito mais potente, o sulfato de minoxidil (algumas preparações contêm este sal). Talvez pela sua capacidade de aumentar o fluxo de sangue para os folículos pilosos, ele estimula o crescimento de novos pelos e a progressão do novo folículo ao longo de fases sucessivas do ciclo celular (ver Capítulo 6). Os folículos existentes, geralmente paralisados na sua fase de repouso (telógeno), devem primeiro "cair" para dar lugar a novos folículos que crescem rapidamente. Assim, a perda de cabelo inicial após o tratamento é uma ação frequente, indesejada – e bastante alarmante – do fármaco. Os demais efeitos indesejados são poucos, mas pode ocorrer alguma irritação local. A perda de cabelo ocorre quando a aplicação tópica é descontinuada.

RETINOIDES

Sabe-se que os distúrbios do metabolismo da vitamina A resultam em patologia da pele. A vitamina A é normalmente adquirida na forma éster por meio de fontes da dieta. Ela é convertida a *retinol* no intestino, parecendo ser esta a forma de armazenamento dessa vitamina.

A vitamina A tem vários papéis biológicos. Como *retinol*, é um componente essencial da rodopsina e, portanto, crucial para uma visão

normal. No entanto, pode também sofrer uma oxidação irreversível a *ácido retinoico*, que não tem quaisquer efeitos no sistema visual, mas tem potentes efeitos na homeostasia da pele.

Os fármacos retinoides são derivados do ácido retinoico (Figura 28.2). Os principais exemplos são a **acitretina**, o **adapaleno**, a **alitretinoína**, a **isotretinoína**, a **tretinoína** e o **tazaroteno**. São amplamente utilizados (por vezes em combinação com outros fármacos) para o tratamento de acne, eczema e psoríase. A aplicação tópica é o método usado para a administração, mas a VO é por vezes usada para casos graves.

A maior parte dos cientistas acredita que os retinoides atuem por meio da sua ligação aos receptores nucleares RXR e RAR (ver Capítulo 3 e Figura 28.2) nas suas células-alvo, que incluem os queratinócitos e as células das glândulas sebáceas, embora alguns tenham questionado este mecanismo (Arechalde e Saurat, 2000). As proteínas de ligação aos retinoides (RBP; do inglês, *retinoid binding proteins*) presentes na superfície e dentro das células ajudam no transporte da molécula para o seu receptor e facilitam o seu catabolismo final (Napoli, 2017). As principais ações dermatológicas dos retinoides incluem a modulação do crescimento celular epidérmico, a redução da atividade das glândulas sebáceas e a produção de sebo. Eles também têm ações pleiotrópicas no sistema imune inato e adaptativo, que produzem um efeito anti-inflamatório (Fisher e Voorhees, 1996; Orfanos *et al*., 1997).

Efeitos adversos. Após a administração oral, os retinoides podem provocar pele seca ou escamosa, sensação de ardor ou queimação e dores articulares, possivelmente porque podem ativar o receptor TRPV1 (Yin *et al*., 2013). Os retinoides são teratogênicos (isso está relacionado com os efeitos dos retinoides na diferenciação epidérmica que fundamentam a sua eficácia) e podem ser utilizados em mulheres apenas na presença de contracepção adequada (ver Capítulos 36 e 58).

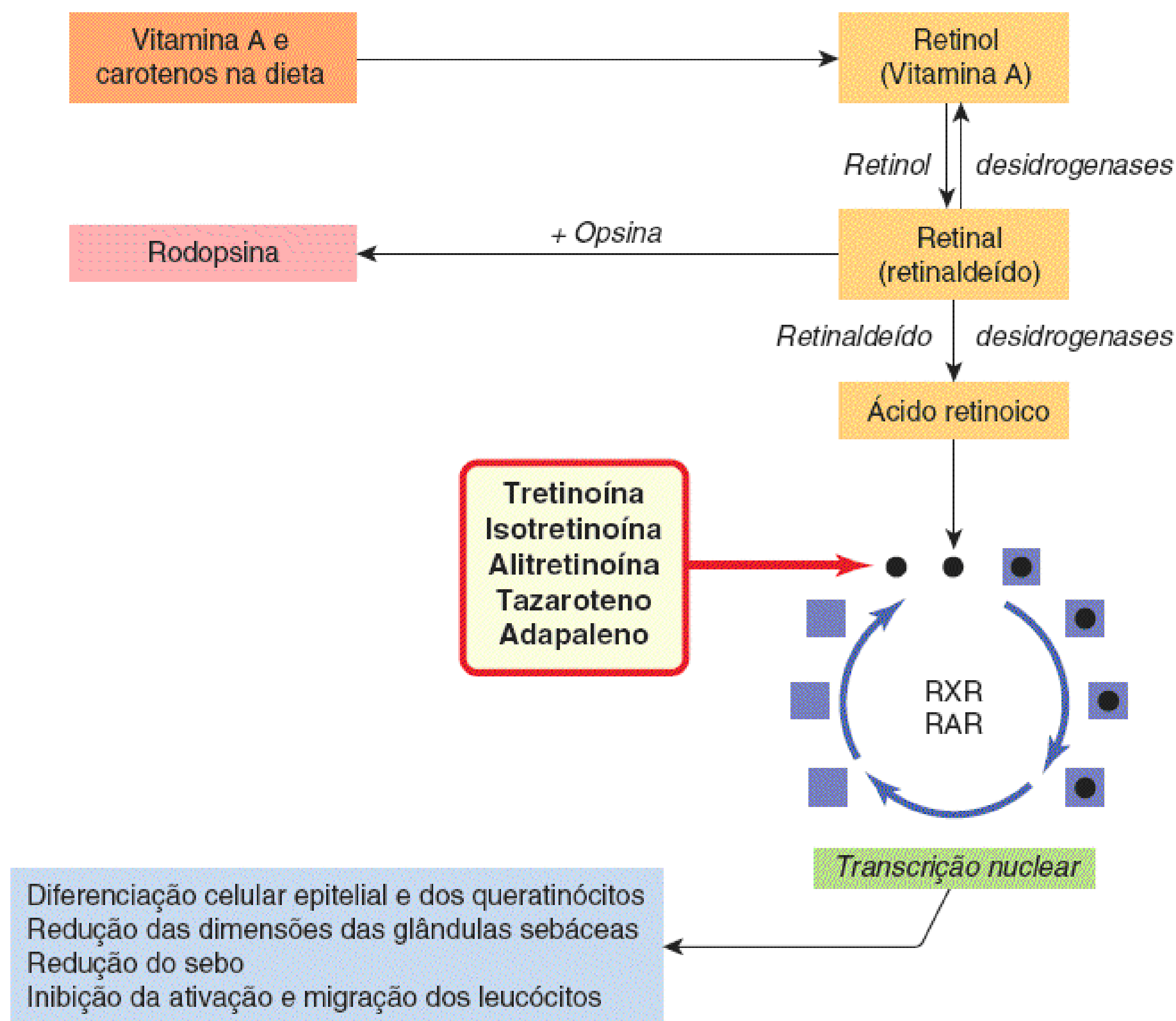


Figura 28.2 **A via dos retinoides.** A vitamina A (retinol) é adquirida principalmente por intermédio de fontes da dieta e é convertida reversivelmente em retinal (retinaldeído). Este pode ser combinado com a opsina para produzir o pigmento visual rodopsina ou irreversivelmente oxidado a ácido retinoico. Este último pode interagir com receptores nucleares (RXR e RAR, ver Capítulo 3) para produzir alterações nos genes que modulam a diferenciação dos queratinócitos, reduzir as dimensões e a produção das glândulas sebáceas e produzir uma ação anti-inflamatória geral. Os congêneres sintéticos acitretina, adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno e tretinoína podem atuar nos RXR e RAR, produzindo também ações potentes nas doenças da pele, como a acne e a psoríase.

ANБLOGOS DA VITAMINA D

A vitamina D é, na verdade, uma mistura de várias substâncias relacionadas. Embora classificada como “vitamina” e, portanto, por implicação, um fator essencial da dieta, a vitamina D_3 (colecalciferol) é sintetizada pela pele na presença de luz solar suficiente (de fato, a *fototerapia* é uma modalidade terapêutica importante em algumas patologias da pele, por esta e outras razões). Outras formas da vitamina (p. ex., D_2) podem ser obtidas na dieta. A vitamina tem papel crucial no metabolismo do cálcio e fosfato e na formação óssea (ver Capítulo 37). Tem também complexas ações reguladoras no sistema imune, reduzindo a atividade do sistema imune adaptativo, mas aumentando a do inato (Di Filippo *et al*., 2015; Trochoutsou *et al*., 2015).

O metabólito biologicamente ativo, calcitriol (ver Capítulo 37), é sintetizado no organismo por um processo multifaseado que requer trasformações no fígado e no rim (ver Figura 37.4). Em nível molecular, a vitamina D e os seus análogos atuam por intermédio do grupo de receptores nucleares VDR (ver Capítulo 3) nos queratinócitos, fibroblastos, células de Langerhans e glândulas sebáceas, para modular a transcrição gênica. Entre os efeitos observados após tratamento estão as ações antiproliferativas e pró-diferenciação nos queratinócitos, aumento da apoptose nos queratinócitos em placa (Tiberio *et al*., 2009) e inibição da ativação de células T (Tremezaygues e Reichrath, 2011).

Os principais análogos utilizados são o próprio **calcitriol**, o **calcipotriol** e o **tacalcitol**. Sua principal utilidade clínica é o tratamento da psoríase. A administração oral é possível, mas eles são geralmente administrados topicamente, por vezes em combinação com um glicocorticoide.

Efeitos adversos. Existe sempre preocupação acerca dos possíveis efeitos dos fármacos nos ossos, e eles devem ser evitados em pacientes que tenham problemas relacionados com o metabolismo do cálcio ou dos ossos. A aplicação tópica pode levar à irritação cutânea.

AGENTES QUE ATUAM POR OUTROS MECANISMOS

Muitos outros agentes são usados em dermatologia, incluindo antissépticos tópicos, emolientes, loções suavizantes e outras substâncias. Dentro deste grupo inclui-se o “**alcatrão de hulha**”, que é uma mistura pouco definida contendo milhares de hidrocarbonetos aromáticos produzidos durante a conversão do carvão em coque ou gás, e que contêm produtos químicos que

formam a base para muitos dos primeiros fármacos. Os alcatrões de hulha têm sido usados na prática da dermatologia há décadas. Embora o seu mecanismo de ação seja desconhecido, eles conseguem ter benefício terapêutico útil nos casos de eczema, psoríase e de algumas outras condições da pele, e são frequentemente os primeiros agentes a serem usados. Tal como se poderia esperar, dada a sua origem, os alcatrões de hulha contêm substâncias cancerígenas. No entanto, quando utilizados na clínica, esse risco parece ser leve (Roelofzen *et al*., 2010). Preparações contendo esses compostos são aplicadas topicamente.

Entre outros fármacos únicos da farmacologia cutânea estão o **ácido salicílico** e a **podofilotoxina**. O ácido salicílico tópico tem um efeito *queratolítico* em situações em que é produzida pele em excesso (p. ex., verrugas), causando descamação das camadas epidérmicas. É um ingrediente comum em numerosos removedores de verrugas. A podofilotoxina, por sua vez, é uma toxina extraída de plantas da família das podófilas e é geralmente reservada para o tratamento de verrugas anogenitais. Ela é aplicada topicamente e previne o crescimento excessivo da pele, provavelmente por meio da inibição da polimerização da tubulina, suspendendo, com isso, o ciclo celular normal.

Outro agente usado para as verrugas anogenitais é o **imiquimode**. Este fármaco é um modificador imunológico também usado para o tratamento tópico de alguns tipos de câncer de pele (p. ex., carcinoma basocelular). O seu mecanismo de ação não é conhecido, mas pode dar-se pelo aumento dos mecanismos de vigilância imune. Efeitos adversos incluem reações cutâneas locais.

CONSIDERA3XES FINAIS

Apesar da variedade de preparações disponíveis para tratar doenças da pele, existem ainda claramente lacunas terapêuticas em várias áreas (p. ex., rosácea). Além disso, como sempre, reduzir os efeitos adversos dos fármacos existentes é um objetivo que poderia melhorar bastante a sua utilidade clínica. Algumas das ideias mais interessantes surgiram da reconsideração do desenho dos glicocorticoides, análogos da vitamina D e especialmente dos retinoides. Todos esses fármacos atuam predominantemente por intermédio de receptores nucleares, e o pensamento

recente sugere que a diferenciação dos mecanismos de transrepressão e transativação de genes por estes fármacos pode ser uma meta alcançável. De modo evidente, a perspectiva de separar os efeitos calcêmicos dos efeitos anti-inflamatórios dos análogos da vitamina D (Tremezaygues e Reichrath, 2011) e melhorar a seletividade dos retinoides (Orfanos *et al*., 1997) são objetivos terapêuticos muito atraentes. O progresso no sentido de separar os efeitos benéficos dos efeitos indesejáveis dos glicocorticoides já está, aparentemente, produzindo frutos (ver Capítulo 34 para uma discussão sobre esse assunto).

Talvez seja surpreendente que o "prurido" ainda seja um problema. Vários novos alvos de fármacos (p. ex., antagonistas do receptor NK_1, ver Capítulo 19) foram identificados para tratar o prurido crônico (revisado em Benecke *et al*., 2013), mas ainda não chegaram ao mercado.

A procura por novos fármacos para o tratamento da psoríase e da dermatite atópica concentra-se principalmente nas ações dos biofármacos e no uso de outros fármacos imunomoduladores (Gniadecki e Calverley, 2002; Pastore *et al*., 2008; Noda *et al*., 2015).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Antal, A.S., Dombrowski, Y., Koglin, S., Ruzicka, T., Schauber, J., 2011. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. Dermatoendocrinol. 3, 18–22. (*Este artigo explora a ideia de que, para além do seu papel protetor, os peptídios antimicrobianos (catelicidinas) da pele podem de fato causar algumas doenças cutâneas como a rosácea. O artigo também sugere que a ação inibitória dos análogos da vitamina D, na produção de catelicidinas, é um potencial mecanismo de ação desses fármacos*)

Arechalde, A., Saurat, J.H., 2000. Management of psoriasis: the position of retinoid drugs. Biodrugs 13, 327–333. (*Discute a ação terapêutica dos retinoides, especialmente o tazaroteno, e conclui que o mecanismo de ação não é exclusivamente por meio da sua ligação aos receptores RXR e RAR*)

Basavaraj, K.H., Ashok, N.M., Rashmi, R., Praveen, T.K., 2010. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int. J. Dermatol. 49, 1351–1361. (*Este título explica-se por si mesmo. Também explora os mecanismos por meio dos quais os fármacos provocam a doença*)

Benecke, H., Lotts, T., Stander, S., 2013. Investigational drugs for pruritus. Expert Opin. Investig. Drugs 22, 1167–1179. (*Poderá ser lido em conjunto com o artigo de Ikoma et al. – a seguir*)

Bergstresser, P.R., Taylor, J.R., 1977. Epidermal ‘turnover time’ – a new examination. Br. J. Dermatol. 96, 503–509.

Castela, E., Archier, E., Devaux, S., et al., 2012. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26 (Suppl. 3), 47–51. (*Revisão sistemática da literatura na área de análise de dados de vários estudos*)

Cornell, R.C., Stoughton, R.B., 1985. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. Arch. Dermatol. 121, 63–67.

Di Filippo, P., Scaparrotta, A., Rapino, D., et al., 2015. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. Int. Arch. Allergy Immunol. 166, 91–96. (*O título é autoexplicativo, mas esse artigo também explica como a vitamina D altera o sistema imunológico. Fácil de ler*)

Fisher, G.J., Voorhees, J.J., 1996. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. FASEB J. 10, 1002–1013. (*Revisão de fácil leitura da ação retinoide na pele, bem como discussão de modelos in vitro e in vivo da ação retinoide*)

Gniadecki, R., Calverley, M.J., 2002. Emerging drugs in psoriasis. Expert Opin. Emerg. Drugs 7, 69–90. (*Lida principalmente com os fármacos biológicos e anticitotinas como potenciais novas terapias*)

Greaves, M.W., Khalifa, N., 2004. Itch: more than skin deep. Int. Arch. Allergy Immunol. 135, 166–172.

Ikoma, A., Steinhoff, M., Stander, S., Yosipovitch, G., Schmelz, M., 2006. The neurobiology of itch. Nat. Rev. Neurosci. 7, 535–547. (*Revisão das vias neurais e mediadores locais do prurido e coceira. Diagramas excelentes. Altamente recomendado*)

James, K.A., Burkhart, C.N., Morrell, D.S., 2009. Emerging drugs for acne. Expert Opin. Emerg. Drugs 14, 649–659.

Klinge, S.A., Sawyer, G.A., 2013. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. Phys. Sportsmed. 41, 64–74.

Naldi, L., Raho, G., 2009. Emerging drugs for psoriasis. Expert Opin. Emerg. Drugs 14, 145–163.

Napoli, J.L., 2017. Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5: Effects on retinoid metabolism, function and related diseases. Pharmacol. Ther. 173, 19–33. (*Revisão interessante sobre o papel das proteínas de ligação intracelular na ação dos retinoides. Vale a pena ler se quiser se aprofundar no tema*)

Noda, S., Krueger, J.G., Guttman-Yassky, E., 2015. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 135, 324–336. (*Revisão útil da utilização de produtos biológicos em doenças da*

pele com foco na psoríase e na dermatite atópica. Apresenta alguns diagramas úteis. A imunologia é, de alguma forma, muito enaltecida)

Nolan, K.A., Marmur, E.S., 2012. Over-the-counter topical skincare products: a review of the literature. J. Drugs Dermatol. 11, 220–224.

Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., Almond-Roesler, B., Geilen, C.C., 1997. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs 53, 358–388.

Pastore, S., Gubinelli, E., Leoni, L., Raskovic, D., Korkina, L., 2008. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. Biologics 2, 687–697.

Reis, C.P., Rijo, P., Pereira, P., Antunes, A.F., 2017. Nanosystems for skin delivery: from drugs to cosmetics. Curr. Drug Metab. 18, 412–425.

Ritter, J.M., 2012. Drugs and the skin: psoriasis. Br. J. Clin. Pharmacol. 74, 393–395. (*Introdução sucinta e facilmente legível ao tratamento da psoríase, com enfoque no papel das citocinas no mecanismo da doença e a utilidade dos novos biológicos. Bom diagrama. Altamente recomendado*)

Roelofzen, J.H., Aben, K.K., Oldenhof, U.T., et al., 2010. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. J. Invest. Dermatol. 130, 953–961.

Schoepe, S., Schacke, H., May, E., Asadullah, K., 2006. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. Exp. Dermatol. 15, 406–420. (*Boa revisão sobre um dos principais efeitos adversos da terapia com glicocorticoides para doenças da pele, juntamente com uma discussão acerca de como este pode ser minimizado*)

Tan, X., Feldman, S.R., Chang, J., Balkrishnan, R., 2012. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. Expert Opin. Drug Deliv. 9, 1263–1271.

Tiberio, R., Bozzo, C., Pertusi, G., et al., 2009. Calcipotriol induces apoptosis in psoriatic keratinocytes. Clin. Exp. Dermatol. 34, 972–974.

Tremezaygues, L., Reichrath, J., 2011. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? Dermatoendocrinol. 3, 180–186. (*Um apontamento muito útil sobre a biossíntese e o papel da vitamina D e a ação dos seus análogos na regulação da inflamação da pele. Recomendado*)

Trochoutsou, A.I., Kloukina, V., Samitas, K., Xanthou, G., 2015. Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. Mini Rev. Med. Chem. 15, 953–963.

Williams, S.C., 2012. New biologic drugs get under the skin of psoriasis. Nat. Med. 18, 638. (*Uma página. Pequeno apontamento sobre os mais recentes candidatos a biológicos a serem usados no tratamento da psoríase*)

Yamasaki, K., Gallo, R.L., 2011. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 15, 12–15. (*Poderá ser lido em conjunto com o artigo de Antal et al. – acima*)

Yin, S., Luo, J., Qian, A., et al., 2013. Retinoids activate the irritant receptor TRPV1 and produce sensory hypersensitivity. J. Clin. Invest. 123, 3941–3951.

[1] Conforme o humorista e compositor americano Allan Sherman tão sucintamente diss: “A pele é aquilo que se tiver por fora/Mantém o interior por dentro”.

[2] As células dendríticas foram nomeadas por Paul Langerhans, que as descobriu enquanto era estudante de medicina em 1868. Por causa de sua forma, ele as confundiu com células nervosas, mas, na verdade, são células imunes fagocíticas da linhagem de monócitos/macrófagos que apresentam antígenos.

[3] No entanto, o número de homens que sofrem desta patologia aumentou devido à popularidade dos *piercings*. Se a pessoa for vaidosa, é melhor usar bijuteria de alta qualidade sem níquel.

[4] Não confundir com *miliária* (brotoeja), que é causada pela obstrução das glândulas sudoríparas.

[5] Essa interessante observação foi usada por Cornell e Stoughton, em 1985, como a base para o primeiro ensaio quantitativo da potência dos glicocorticoides no homem.

Sistema Respiratório

29

CONSIDERA3XES GERAIS

Os aspectos básicos da fisiologia respiratória (regulação da musculatura lisa das vias respiratórias, vasculatura pulmonar e glândulas) são considerados a base para a discussão das doenças pulmonares e seu tratamento. Dedicamos a maior parte do capítulo à asma, lidando primeiro com a patogênese e depois abordando os principais fármacos usados em seu tratamento e prevenção – os broncodilatadores e anti-inflamatórios inalatórios. Discutimos também a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bem como a fibrose pulmonar idiopática. Há tópicos curtos sobre emergências alérgicas, surfactantes e o tratamento da tosse. Outras doenças pulmonares importantes, como infecções bacterianas (p. ex., tuberculose e pneumonias agudas) e doenças malignas, são abordadas nos Capítulos 52 e 57, respectivamente. Os anti-histamínicos, importantes no tratamento da febre do feno, estão no Capítulo 27 e a hipertensão pulmonar é discutida no Capítulo 23.

FISIOLOGIA DA RESPIRA3ГO

CONTROLE DA RESPIRA3ГO

A respiração é controlada por descargas rítmicas espontâneas que partem do centro respiratório no bulbo, moduladas por aferências provenientes de centros pontinos e de centros mais altos do sistema nervoso central (SNC), assim como de aferentes vagais dos pulmões. Vários fatores químicos afetam o centro respiratório, incluindo a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (P_ACO_2), por ação sobre os quimiorreceptores bulbares, e a do oxigênio (P_AO_2), por ação sobre os quimiorreceptores nos glomos caróticos.

Certo controle voluntário pode se sobrepor à regulação automática da respiração, implicando conexões entre o córtex e os neurônios motores que inervam os músculos da respiração. A poliomielite bulbar e certas lesões no tronco encefálico acarretam perda da regulação automática da respiração, sem perda da regulação voluntária.[1]

REGULA3ГO DA MUSCULATURA, DOS VASOS E DAS GLBNDULAS DAS VIAS RESPIRATYRIAS

Os receptores de irritantes e os nervos aferentes não mielinizados respondem a irritantes químicos e ao ar frio, bem como a mediadores inflamatórios. As vias eferentes que controlam as vias respiratórias compreendem nervos parassimpáticos colinérgicos e nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) (ver Capítulo 13). As vias respiratórias doentes também sofrem influência de mediadores inflamatórios (ver Capítulo 18) e outros broncoconstritores NANC.

O tônus do músculo brônquico influencia a resistência das vias respiratórias, que também é afetada pelo estado da mucosa e a atividade das glândulas da submucosa secretoras de muco nos pacientes com asma e bronquite. A resistência das vias respiratórias pode ser medida indiretamente por instrumentos que registram o volume ou o fluxo da expiração forçada. VEF_1 é o volume expiratório forçado em 1 s. O pico do fluxo expiratório (PFE) é o fluxo máximo (expresso em ℓ/min) após uma inspiração completa; este é mais simples de medir ao pé do leito em relação ao VEF_1, do qual é muito próximo.

Vias eferentes

■ Inervaзro autфnoma

Uma revisão sobre a inervação autônoma das vias respiratórias humanas está em Van der Velden e Hulsmann (1999).

Inervação parassimpática. A inervação parassimpática dos músculos lisos brônquicos predomina. Os gânglios parassimpáticos estão imersos nas paredes dos brônquios e bronquíolos, e as fibras pós-ganglionares inervam os músculos lisos das vias respiratórias, os músculos lisos vasculares e as glândulas. Cinco tipos de receptores muscarínicos (M) estão presentes (ver Capítulo 14, Tabela 14.2). Os receptores M_3, farmacologicamente, são os mais importantes na doença das vias respiratórias. São encontrados na musculatura lisa e nas células glandulares dos brônquios e medeiam a constrição brônquica e a secreção de muco. Os receptores M_1 estão localizados nos gânglios e nas células pós-sinápticas e facilitam a neurotransmissão nicotínica, enquanto os receptores M_2 são autorreceptores inibitórios que medeiam a retroalimentação negativa sobre a liberação de acetilcolina por nervos colinérgicos pós-ganglionares. A estimulação do vago causa broncoconstrição – principalmente nas grandes vias respiratórias. Discute-se adiante a possível relevância clínica da heterogeneidade dos receptores muscarínicos nas vias respiratórias.

Uma população distinta de nervos NANC (ver Capítulo 13) também regula as vias respiratórias. Dentre os broncodilatadores liberados por esses nervos estão o *polipeptídio intestinal vasoativo* (ver Tabela 13.2) e o *óxido nítrico* (NO; ver Capítulo 21).

Inervação simpática. Os nervos simpáticos inervam as glândulas e os vasos traqueobrônquicos, mas não a musculatura lisa das vias respiratórias humanas. Os agonistas β-adrenérgicos, contudo, expressam-se abundantemente na musculatura lisa das vias respiratórias humanas (bem como nos mastócitos, no epitélio, nas glândulas e nos alvéolos). Os agonistas β, por sua vez, relaxam a musculatura lisa brônquica, inibem a liberação de mediadores dos mastócitos e aumentam a depuração mucociliar. No homem, os agonistas β-adrenérgicos nas vias respiratórias são da variedade β_2.

Além da inervação autônoma, fibras sensoriais não mielinizadas ligadas a receptores de irritantes nos pulmões liberam taquicininas como *substância P*, *neurocinina A* e *neurocinina B* (ver Capítulo 19), produzindo *inflamação neurogênica*.

Receptores sensitivos e vias aferentes

Receptores de estiramento de adaptação lenta controlam a respiração por intermédio do centro respiratório. Também são importantes *fibras C* sensitivas não mielinizadas e *receptores de irritantes* de adaptação rápida associados a fibras vagais mielinizadas.

Estímulos físicos ou químicos, atuando sobre receptores de irritantes em fibras mielinizadas nas vias respiratórias superiores e/ou receptores das fibras C nas vias respiratórias inferiores, causam tosse, broncoconstrição e secreção de muco. Tais estímulos incluem ar frio e irritantes, como amônia, dióxido de enxofre, fumaça de cigarro e a ferramenta farmacológica experimental *capsaicina* (ver Capítulo 43), bem como os mediadores inflamatórios endógenos.

Regulação da musculatura, dos vasos e das glândulas das vias respiratórias



Vias aferentes

- Os receptores de irritantes e as fibras C respondem a substâncias químicas exógenas, a mediadores inflamatórios e a estímulos físicos (p. ex., ar frio).

Vias eferentes

- Os nervos parassimpáticos causam broncoconstrição e secreção de muco por intermédio dos receptores M_3
- Os nervos simpáticos inervam os vasos e as glândulas, mas não a musculatura lisa das vias respiratórias
- Os agonistas dos receptores β_2-adrenergicos relaxam a musculatura lisa das vias respiratórias. Este fato é importante em farmacologia
- Os nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) relaxam a musculatura lisa das vias respiratórias por liberação de NO e peptídio intestinal vasoativo
- A excitação dos nervos sensoriais causa neuroinflamação por liberação de taquicininas: substância P e neurocinina.

DOEN3A PULMONAR E SEU TRATAMENTO

Os sintomas comuns de doença pulmonar incluem falta de ar, sibilos, dor no peito e tosse, com ou sem produção de escarro ou hemoptise – sangue no escarro. De maneira ideal, o tratamento é o da doença subjacente, mas, algumas vezes, o tratamento sintomático da tosse, por exemplo, é tudo o que é possível. O pulmão é um órgão-alvo importante de muitas doenças abordadas em outras partes neste livro, incluindo infecções (ver Capítulos 52 a 56), malignidades (ver Capítulo 57) e doenças ocupacionais e reumatológicas; os fármacos (p. ex., **amiodarona**, **metotrexato**) podem lesionar o tecido pulmonar e causar fibrose pulmonar. A insuficiência

cardíaca leva ao edema pulmonar (ver Capítulo 23). Doença tromboembólica (ver Capítulo 25) e hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23) afetam a circulação pulmonar. Neste capítulo, concentramo-nos em duas doenças importantes das vias respiratórias: asma e DPOC.

ASMA BRΦNQUICA

A asma afeta cerca de 8% da população; é a doença crônica mais comum em crianças de países desenvolvidos, sendo também comum em adultos. Trata-se de uma doença inflamatória na qual há obstrução recorrente e reversível das vias respiratórias em resposta a estímulos irritantes que são fracos demais para afetar os não asmáticos. A obstrução geralmente causa sibilos e merece tratamento medicamentoso,[2] embora a história natural da asma inclua remissões espontâneas. A reversibilidade da resposta das vias respiratórias na asma contrasta com a DPOC, em que a obstrução não é reversível ou, na melhor das hipóteses, é incompletamente reversível por broncodilatadores.

Caracterнsticas da asma

Os pacientes asmáticos apresentam crises intermitentes de sibilos, falta de ar – com dificuldade especialmente na expiração – e, algumas vezes, tosse. Como explicado anteriormente, as crises agudas são reversíveis, mas o distúrbio patológico subjacente pode progredir em pacientes mais idosos, até um estado crônico que se assemelha superficialmente à DPOC.

A asma grave aguda (também conhecida como *estado de mal asmático*) não é facilmente revertida e causa hipoxemia. É necessária a hospitalização, pois a condição, que pode ser fatal, exige tratamento pronto e enérgico.

A asma se caracteriza por:

- Inflamação das vias respiratórias
- Hiper-reatividade brônquica
- Obstrução reversível das vias respiratórias.

O termo *hiper-reatividade brônquica* (ou hiper-responsividade) refere-se à sensibilidade anormal a uma ampla variedade de estímulos, como os irritantes químicos, o ar frio e fármacos estimulantes, todos os quais podem

resultar em broncoconstrição. Na asma alérgica, essas características podem ser iniciadas pela sensibilização a alergênio(s), mas, uma vez estabelecidas, as crises de asma podem ser desencadeadas por vários estímulos, como infecção viral, exercício (no qual o estímulo pode ser o ar frio e/ou ressecamento das vias respiratórias) e poluentes atmosféricos, como o dióxido de enxofre. A dessensibilização imunológica aos alergênios, como o pólen ou ácaros da poeira, é popular em alguns países, mas não é superior ao tratamento convencional com fármacos inalatórios.

Patogκnese da asma

A patogênese da asma envolve fatores genéticos e ambientais, e a própria crise asmática consiste, em muitos indivíduos, em duas fases principais: uma imediata e uma tardia (Figura 29.1).

Numerosas células e mediadores têm participação, e os detalhes completos dos eventos complexos envolvidos ainda são controversos (Walter e Holtzman, 2005). O relato simplificado a seguir pode fornecer uma base para compreensão do uso racional de fármacos no tratamento da asma.

Os asmáticos têm linfócitos T ativados, com um perfil T-*helper* (Th2) de produção de citocinas (ver Capítulo 19 e Tabela 19.2) em sua mucosa brônquica. Não se compreende completamente como essas células são ativadas, mas os alergênios (Figura 29.2) são um dos mecanismos. As citocinas Th2 liberadas fazem o seguinte:

- Atraem outros granulócitos inflamatórios, especialmente os eosinófilos, para a superfície da mucosa. A interleucina (IL)-5 e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos induzem os eosinófilos a produzir cisteinil-leucotrienos (ver Capítulo 18) e a liberar proteínas dos grânulos que lesam o epitélio. Esse dano é uma causa de hiper-responsividade brônquica
- Promovem síntese de imunoglobulina (Ig)E e responsividade em alguns asmáticos (a IL-4 e a IL-13 “ligam” os linfócitos B para síntese de IgE e causam expressão de receptores de IgE em

mastócitos e eosinófilos; também aumentam a adesão de eosinófilos ao endotélio).

Alguns asmáticos, além desses mecanismos, também são *atópicos* – ou seja, produzem uma IgE específica para alergênios que se liga a mastócitos nas vias respiratórias. O alergênio inalado estabelece ligações cruzadas de moléculas de IgE nos mastócitos, desencadeando sua desgranulação com liberação de histamina e leucotrieno B_4, ambos broncoconstritores poderosos aos quais os asmáticos são especialmente sensíveis em razão de sua hiper-responsividade das vias respiratórias. Este fato proporciona um mecanismo para a exacerbação aguda da asma em indivíduos atópicos expostos a alergênios. A eficácia do **omalizumabe** (um anticorpo anti-IgE; ver p. 378) serve para enfatizar a importância da IgE na patogênese da asma como em outras doenças alérgicas. Gases nocivos (p. ex., dióxido de enxofre, ozônio) e desidratação das vias respiratórias também podem causar desgranulação de mastócitos.

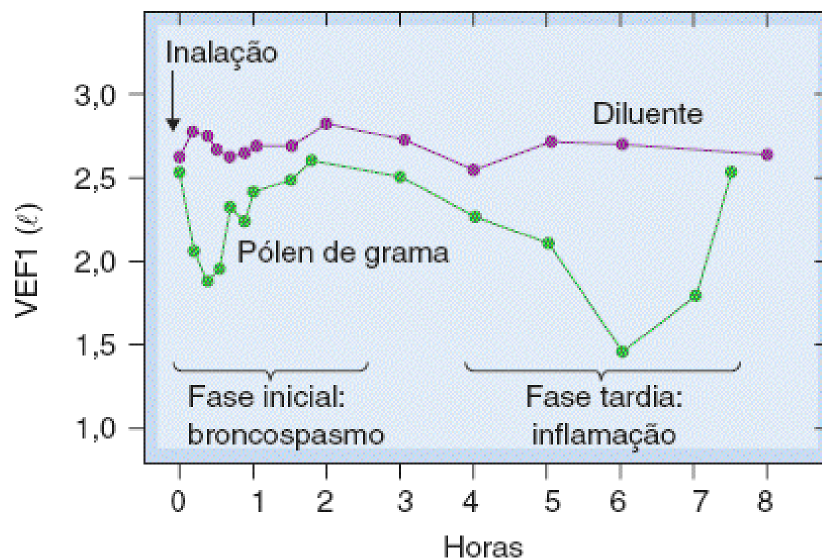


Figura 29.1 Duas fases da asma demonstradas pelas alterações do volume expiratório forçado em 1 s (VEF_1) após inalação de pólen de grama em indivíduo alérgico. (De Cockcroft, D.W., 1983. Lancet ii, 253.)

Os clínicos costumam falar em asma atópica ou "extrínseca" e asma não atópica ou "intrínseca"; neste texto, damos preferência aos termos alérgica e não alérgica.

■ Fase imediata da crise asm6tica

Na asma alérgica, a fase imediata (*i. e.*, a resposta inicial à provocação pelo alergênio) ocorre abruptamente e é causada, principalmente, por espasmo da musculatura lisa brônquica. A interação do alergênio com a IgE fixada em mastócitos causa liberação de histamina, leucotrieno B_4 e prostaglandina (PG) D_2 (ver Capítulo 18).

Outros mediadores liberados incluem IL-4, IL-5, IL-13, proteína inflamatória 1α dos macrófagos e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

Várias quimiotaxinas e quimiocinas (ver Capítulo 19) atraem leucócitos – particularmente eosinófilos e células mononucleares –, preparando o terreno para a fase tardia (Figura 29.3).

■ Fase tardia

A fase tardia ou resposta tardia (ver Figuras 29.1 e 29.3) pode ser noturna. Em essência, trata-se de uma reação inflamatória progressiva cujo início ocorreu durante a primeira fase, sendo de particular importância o influxo de linfócitos Th2. As células inflamatórias incluem eosinófilos ativados. Estes liberam cisteinil-leucotrienos; IL-3, IL-5 e IL-8; e as proteínas tóxicas, proteína catiônica de *eosinófilos*, *proteína básica maior* e *neurotoxina derivada de eosinófilos*. Estas desempenham parte importante nos eventos da fase tardia, sendo que as proteínas tóxicas causam lesão e perda de epitélio. Outros supostos mediadores do processo inflamatório na fase tardia são a adenosina (atuando no receptor A1; ver Capítulo 17), NO induzido (ver Capítulo 21) e neuropeptídios (ver Capítulo 19).

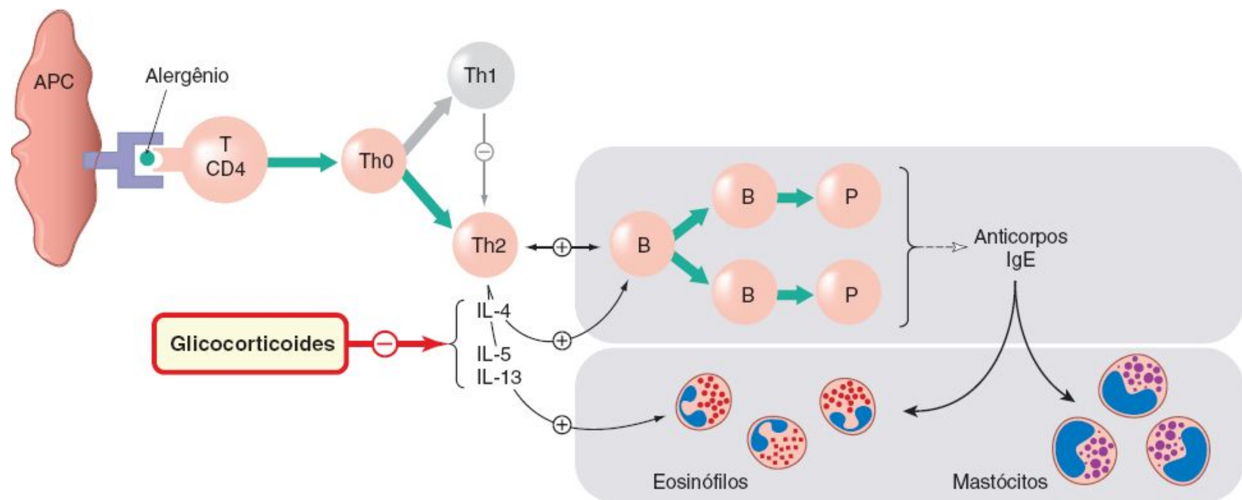


Figura 29.2 **Papel desempenhado pelos linfócitos T na asma alérgica.** Em indivíduos geneticamente suscetíveis, o alergênio (*círculo verde*) interage com as células dendríticas e linfócitos T $CD4^+$, levando ao desenvolvimento de linfócitos Th0, que dão origem a um clone de linfócitos Th2. Estes, então, (1) geram um ambiente de citocinas que desvia linfócitos B/plasmócitos para a produção e liberação de imunoglobulina (Ig)E; (2) geram citocinas, como a interleucina (IL)-5, que promovem diferenciação e ativação de eosinófilos; e (3) citocinas (p. ex., IL-4 e IL-13) que induzem expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides inibem a ação das citocinas especificadas. *APC* (*antigen-presenting dendritic cell*), célula dentrítica apresentadora de antígeno; *B*, linfócito B; *P*, plasmócito; *Th*, linfócito T-*helper*.

Asma 

- Define-se asma como obstrução recorrente e reversível das vias respiratórias, com crises de sibilos, falta de ar e, muitas vezes, tosse noturna. As crises graves causam hipoxemia e colocam a vida em risco
- As características essenciais incluem:
  - Inflamação das vias respiratórias, que causa
  - Hiper-responsividade brônquica, que, por sua vez, resulta em
  - Obstrução recorrente reversível das vias respiratórias
- A patogênese envolve exposição de indivíduos geneticamente dispostos aos alergênios; a ativação de linfócitos Th2 e a geração de citocinas promovem:
  - Diferenciação e ativação de eosinófilos
  - Produção e liberação de IgE
  - Expressão de receptores para IgE em mastócitos e eosinófilos
- Mediadores importantes incluem leucotrieno B_4 e cisteinil-leucotrienos (C_4 e D_4); interleucinas IL-4, IL-5, IL-13; e proteínas dos eosinófilos que causam lesões teciduais
- Os fármacos antiasmáticos compreendem:
  - Broncodilatadores
  - Agentes anti-inflamatórios
- O tratamento é monitorado medindo-se o VEF_1 ou o PFE e, em doença grave aguda, a saturação de oxigênio e gasometria arterial.

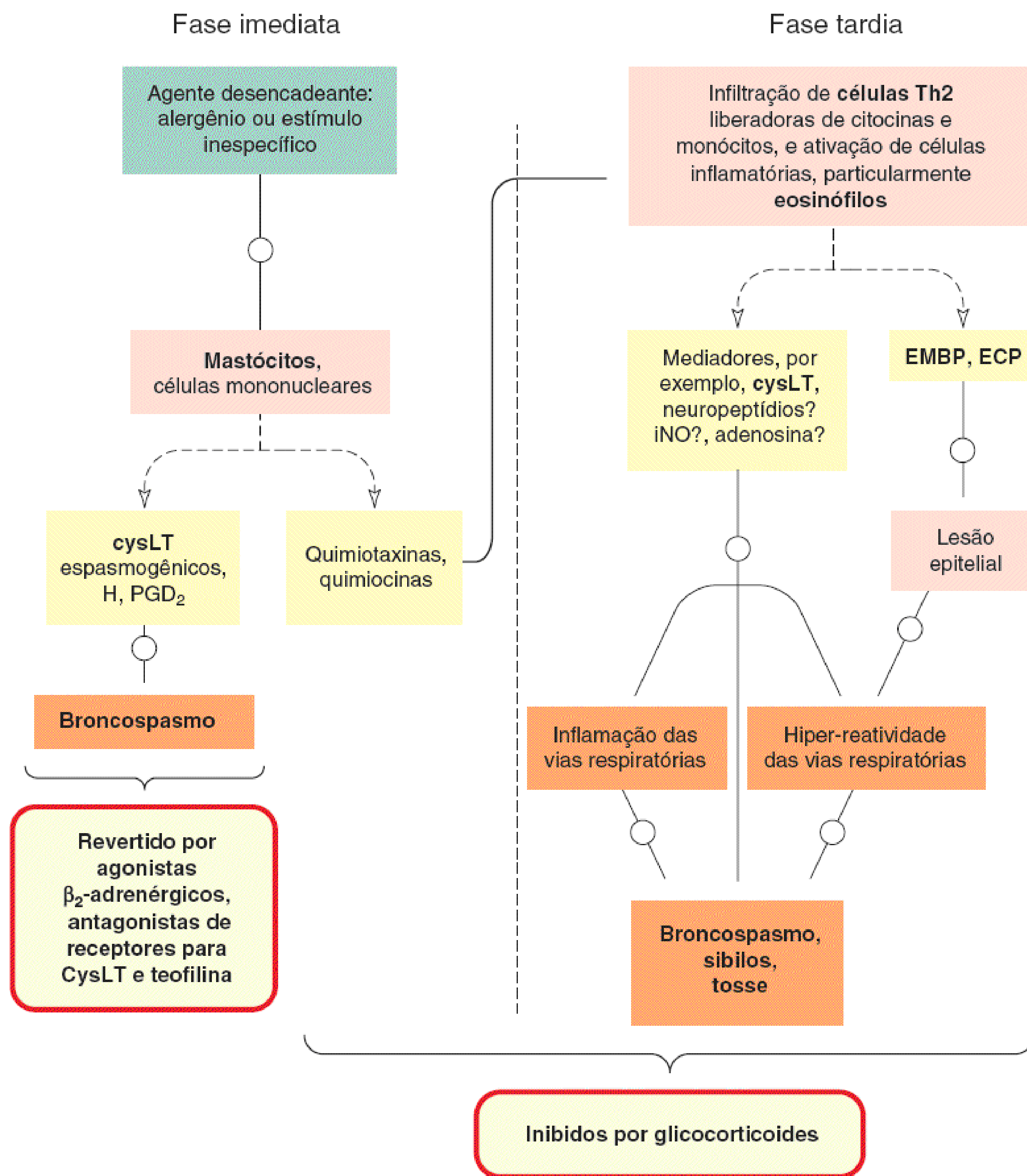


Figura 29.3 Fases imediata e tardia da asma, com ações dos principais fármacos. *CysLT*, cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C_4 e D_4); *ECP* (*eosinophil cationic protein*), proteína catiônica de eosinófilos; *EMBP* (*eosinophil major basic protein*), proteína básica maior de eosinófilos; *H*, histamina; *iNO*, óxido nítrico induzido. (Para mais detalhes das citocinas derivadas de Th2 e quimiocinas, ver Capítulo 17 e Capítulo 6, Figura 6.4.)

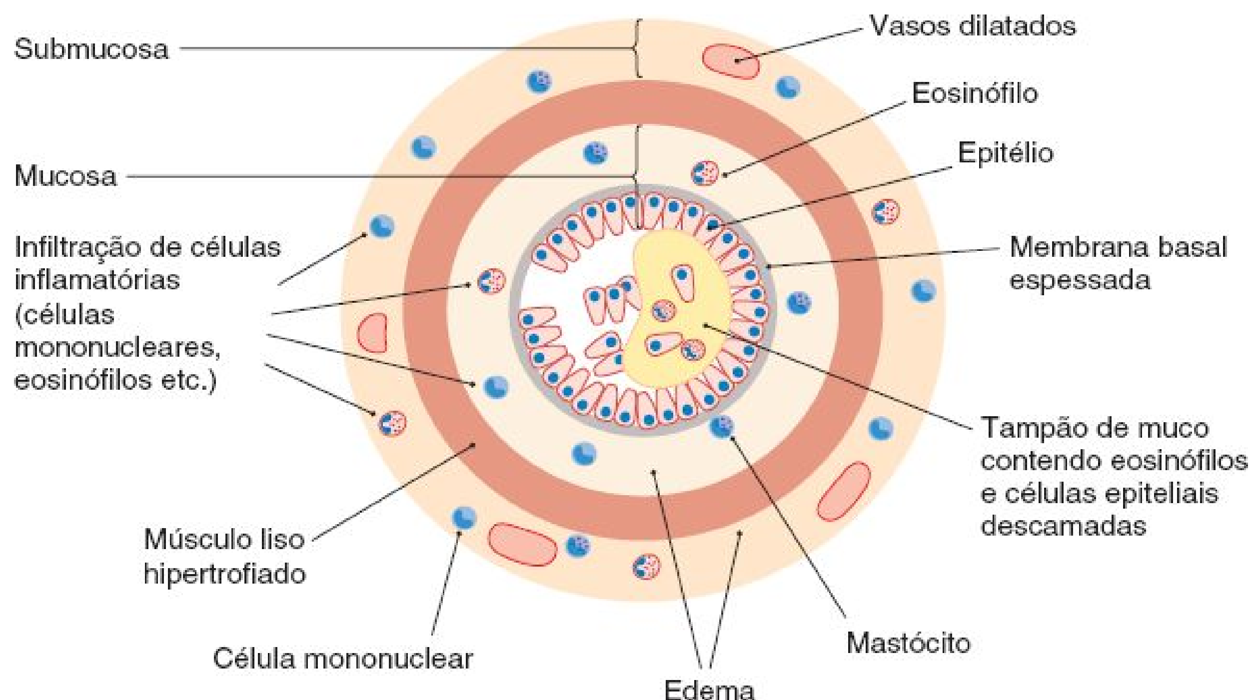


Figura 29.4 **Diagrama esquemático de um corte transversal de um bronquíolo, mostrando as alterações que ocorrem na asma grave crônica.** Os elementos individuais retratados não estão, é claro, desenhados em escala.

Fatores de crescimento liberados de células inflamatórias atuam sobre as células musculares lisas, causando hipertrofia e hiperplasia, e a musculatura lisa pode, ela mesma, liberar mediadores pró-inflamatórios e fatores de crescimento (ver Capítulos 6 e 19). A Figura 29.4 mostra esquematicamente as alterações que têm lugar nos bronquíolos. Perda de células epiteliais significa que receptores de irritantes e fibras C ficam mais acessíveis a estímulos de irritantes – um importante mecanismo da hiper-reatividade brônquica.

■ Asma sensнvel ao 6cido acetilsalicнlico

▼ Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), especialmente o **ácido acetilsalicílico**, podem precipitar asma em indivíduos sensíveis. Tal asma sensível ao ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 27) é relativamente incomum (menos de 10% dos indivíduos asmáticos) e costuma associar-se a pólipos nasais. Os indivíduos sensíveis a um AINE geralmente também são

sensíveis a outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX) quimicamente não correlatos, incluindo, algumas vezes, o **paracetamol** (ver Capítulo 27). Estão implicadas a produção e a sensibilidade anormais a leucotrienos. Os pacientes com asma sensível ao ácido acetilsalicílico produzem mais cisteinil-leucotrienos e têm maior hiper-responsividade das vias respiratórias a cisteinil-leucotrienos inalados do que os asmáticos tolerantes ao ácido acetilsalicílico. Tal hiper-responsividade das vias respiratórias reflete elevada expressão de receptores a cisteinil-leucotrienos nas células inflamatórias, e isso é infrarregulado (*downregulated*) pela dessensibilização ao ácido acetilsalicílico. Ademais, o ácido acetilsalicílico e os fármacos semelhantes ativam diretamente os eosinófilos e mastócitos nesses pacientes por meio de mecanismos independentes da IgE.

FБRMACOS USADOS EM PREVENЗГO E TRATAMENTO DA ASMA

Há duas categorias de fármacos antiasmáticos: *broncodilatadores* e *anti-inflamatórios*. Os broncodilatadores revertem o broncospasmo da fase imediata; os anti-inflamatórios inibem ou previnem os componentes inflamatórios de ambas as fases (ver Figura 29.3). Essas duas categorias não são mutuamente exclusivas: alguns fármacos classificados como broncodilatadores também têm certo efeito anti-inflamatório.

Não é tarefa simples saber como melhor usar esses fármacos no tratamento da asma. Uma diretriz sobre o tratamento da asma (BTS/SIGN, 2016) especifica uma abordagem gradual para adultos e crianças com asma crônica. A doença muito leve pode ser tratada com broncodilatador de ação curta (em geral, um agonista β_2 inalatório de ação curta como o **salbutamol** ou a **terbutalina**, administrado quando necessário). No entanto, se os pacientes precisarem dessa terapia mais de 3 vezes/semana, deve ser adicionado um corticosteroide inalado de forma regular. Se a asma permanecer descontrolada, o próximo passo é adicionar um broncodilatador de ação prolongada (**salmeterol** ou **formoterol**); e/ou considerar aumentar

as doses de corticosteroide inalado. A **teofilina**, o **tiotrópio** (um antagonista muscarínico de ação prolongada) ou os antagonistas de leucotrienos (como o **montelucaste**) são opções de tratamento subsequentes em pacientes que continuam sintomáticos. A adição de um corticosteroide oral regular (p. ex., **prednisolona**) é recomendada apenas no pequeno grupo de pacientes que não atingem o controle adequado apesar das altas doses terapêuticas com os outros agentes. Os corticosteroides são a base do tratamento, pois são os únicos fármacos antiasmáticos que inibem de forma potente a ativação das células T e, portanto, a resposta inflamatória nas vias respiratórias asmáticas. O omalizumabe é uma opção naqueles com asma mal controlada, apesar do tratamento com corticosteroides orais. O **cromoglicato** (p. 378) tem efeito apenas discreto, sendo raramente usado na atualidade.

Broncodilatadores

Os principais fármacos usados como broncodilatadores são agonistas β_2-adrenérgicos; outros incluem **teofilina**, antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos e antagonistas muscarínicos.

■ Agonistas β-adrenйrgicos

Os agonistas β_2-adrenérgicos são abordados no Capítulo 15. Seu efeito primário na asma é dilatar os brônquios por ação direta sobre os receptores β_2-adrenérgicos da musculatura lisa. Sendo antagonistas fisiológicos dos broncoconstritores (ver Capítulo 2), relaxam o músculo brônquico quaisquer que sejam os espasmógenos envolvidos. Também inibem a liberação de mediadores de mastócitos e a liberação de TNF-α de monócitos, além de aumentarem a remoção do muco por ação sobre os cílios.

Os agonistas β_2-adrenérgicos geralmente são administrados por inalação de aerossol, pó ou solução nebulizada (*i. e.*, uma solução que foi convertida em "nuvem" ou uma mistura de microgotas), mas alguns podem ser administrados por via oral ou parenteral. Usa-se um inalador com válvula medidora de dose para preparações em aerossol.

Duas categorias de agonistas β_2-adrenérgicos são usadas na asma.

- Agentes de ação curta: **salbutamol** e **terbutalina**. São administrados por inalação; atuam imediatamente, o efeito máximo ocorre em 30 min e a duração da ação é de 3 a 5 h; geralmente são usados “conforme a necessidade” para controlar os sintomas
- Agentes de ação mais longa: por exemplo, **salmeterol** e **formoterol**. Estes são administrados por inalação, e a duração de ação é de 8 a 12 h. Não são usados “conforme a necessidade”, mas administrados regularmente, 2 vezes/dia, como terapia complementar em pacientes cuja asma não esteja adequadamente controlada com glicocorticoides.

Fármacos antiasmáticos: broncodilatadores 

- Os agonistas dos β_2-adrenergicos (p. ex., **salbutamol**) são fármacos de primeira escolha (ver detalhes no Capítulo 14):
  - Atuam como antagonistas fisiológicos dos mediadores espasmogênicos, mas têm pouco ou nenhum efeito sobre a hiper-reatividade brônquica
  - O salbutamol é administrado por inalação; seus efeitos se iniciam imediatamente e duram 3 a 5 h; também pode ser administrado por infusão intravenosa no estado de mal asmático
  - O **salmeterol** ou o **formoterol** são administrados regularmente por inalação; sua duração de ação é de 8 a 12 h
- **Teofilina** (geralmente formulada como **aminofilina**):
  - É uma metilxantina
  - Inibe fosfodiesterase e bloqueia receptores de adenosina
  - Tem janela terapêutica estreita: os efeitos indesejáveis incluem arritmia cardíaca, crises convulsivas e distúrbios gastrintestinais (GI)
  - É administrada por via intravenosa (por infusão lenta) para estado de mal asmático ou VO (em preparação de liberação contínua) como terapia complementar aos corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação prolongada (passo 4)
  - É metabolizada no fígado pelo P450; sua concentração e meia-vida plasmática (normalmente cerca de 12 h) aumentam em presença de disfunção hepática e infecções virais
  - Interage de modo importante com outros fármacos; alguns (p. ex., antimicrobianos específicos) aumentam a meia-vida da **teofilina**; outros (p. ex., anticonvulsivantes) a diminuem
- Os antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos (p. ex., **montelucaste**) são fármacos de terceira escolha para asma. Eles:
  - Competem com cisteinil-leucotrienos pelos receptores $CysLT_1$

– São usados principalmente como terapia complementar aos corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação longa (passo 4).

Efeitos adversos

Os efeitos indesejáveis dos agonistas β_2-adrenérgicos decorrem da absorção sistêmica e são apresentados no Capítulo 15. No contexto de seu uso na asma, o efeito adverso mais comum é o *tremor*; outros efeitos indesejáveis são *taquicardia* e *arritmia cardíaca*.

Usos clínicos dos agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos como broncodilatadores 

- Fármacos de ação curta (**salbutamol** ou **terbutalina**, geralmente por inalação) para prevenção ou tratamento dos sibilos em pacientes com doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias
- Fármacos de ação prolongada (**salmeterol**, **formoterol**) na prevenção de broncospasmos (p. ex., à noite ou com o exercício) em pacientes que necessitem de terapia a longo prazo com broncodilatadores.

■ Metilxantinas (ver Caрнtulos 17 e 49)

A **teofilina** (1,3-dimetilxantina), também usada como etilenodiamina de teofilina (conhecida como **aminofilina**), é o principal fármaco terapêutico desta classe e tem sido usada há muito tempo como broncodilatador.[3] Aqui a consideramos no contexto de doença respiratória, seu único uso terapêutico atualmente.

Mecanismos de ação

O mecanismo da teofilina ainda não está claro. O efeito relaxante sobre a musculatura lisa tem sido atribuído à inibição das isoenzimas da fosfodiesterase (PDE), com resultante aumento do cAMP e/ou do GMPc

(ver Capítulo 4, Figura 4.10). No entanto, as concentrações necessárias para inibir as enzimas isoladas excedem a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas.

O antagonismo competitivo da adenosina nos receptores A_1 e A_2 da adenosina (ver Capítulo 17) pode contribuir, mas o inibidor da PDE **emprofilina**, um potente broncodilatador, não é um antagonista da adenosina.

A PDE tipo IV está implicada em células inflamatórias, e as metilxantinas podem ter certo efeito anti-inflamatório. (O **roflumilaste**, um inibidor da PDE tipo IV, é mencionado adiante no contexto de DPOC.)

A teofilina ativa a *histona desacetilase* (HDAC), que controla a expressão gênica e pode, portanto, reverter a resistência aos efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides (Barnes, 2006).

As metilxantinas são estimulantes do SNC (ver Capítulo 49), e a estimulação respiratória pode ser benéfica em pacientes com DPOC que sofrem de respiração reduzida e retenção de CO_2. A **cafeína** tem um nicho especial no tratamento da apneia da prematuridade (ver Capítulo 49).

Efeitos adversos

Quando a teofilina é empregada na asma, seus outros efeitos (sobre o SNC, cardiovasculares, gastrintestinais [GI] e diuréticos) resultam em efeitos colaterais indesejáveis (p. ex., insônia, nervosismo). A faixa de concentração plasmática terapêutica é de 30 a 100 μmol/ℓ, e os efeitos adversos são comuns com concentrações acima de 110 μmol/ℓ; desse modo, há uma janela terapêutica relativamente estreita. Podem ocorrer importantes efeitos cardiovasculares e no SNC, quando a concentração plasmática excede 200 μmol/ℓ. O efeito cardiovascular mais sério são *arritmias* (principalmente durante a administração intravenosa de aminofilina), que podem ser fatais. Podem ocorrer *crises convulsivas* com concentrações de teofilina no limite superior da faixa terapêutica ou pouco acima dele, e podem ser fatais em pacientes com comprometimento da respiração por asma grave. O monitoriamento da concentração de teofilina é útil para a otimização da dose.

Usos clínicos da teofilina 

- Em conjunto com esteroides, em pacientes cuja asma não responde adequadamente a agonistas β_2-adrenergicos
- Em conjunto com outros broncodilatadores e esteroides na DPOC
- IV (na forma de **aminofilina**, uma combinação de **teofilina** com **etilenodiamina** para aumentar sua solubilidade em água) na asma grave aguda.

Aspectos farmacocinéticos

A teofilina é administrada por via oral em preparação de liberação prolongada. A aminofilina pode ser dada por injeção intravenosa lenta de uma dose de ataque, seguida por infusão intravenosa.

A teofilina é bem absorvida do trato GI. É metabolizada pelas enzimas P450 no fígado; a meia-vida média de eliminação é de cerca de 8 h em adultos, mas há uma grande variação entre os indivíduos. A meia-vida aumenta com hepatopatia, insuficiência cardíaca e infecções virais e diminui nos grandes tabagistas (como resultado da indução enzimática, levando ao aumento da depuração). Interações medicamentosas indesejáveis são clinicamente importantes: sua concentração plasmática diminui com fármacos que induzem as enzimas P450 (incluindo **rifampicina**, **fenitoína** e **carbamazepina**). A concentração aumenta por fármacos que inibem as enzimas P450, como **eritromicina**, **claritromicina**, **ciprofloxacino**, **diltiazem** e **fluconazol**. Isso é importante em vista da estreita janela terapêutica; os antimicrobianos, como a claritromicina, costumam ser iniciados quando os asmáticos são internados por conta de uma crise grave precipitada por infecção pulmonar, e se a dose de teofilina não for alterada, poderá sobrevir toxicidade grave.

■ Antagonistas de receptores muscarнnicos

Os antagonistas de receptores muscarínicos são estudados em detalhes no Capítulo 14. O **ipratrópio**, administrado por meio de inalação de aerossol, é

o único antagonista muscarínico de ação curta que é amplamente usado na clínica como broncodilatador. Atualmente, estão disponíveis antagonistas muscarínicos de ação prolongada inalados, tais como **tiotrópio**, **aclidínio**, **umeclidínio** e **glicopirrolato**.

O ipratrópio é um derivado quaternário da atropina. Ele não faz discriminação entre subtipos de receptores muscarínicos (ver Capítulo 14), e é possível que seu bloqueio de autorreceptores M_2 nos nervos colinérgicos aumente a liberação de acetilcolina e reduza a eficácia de seu antagonismo nos receptores M_3 na musculatura lisa. Não é particularmente eficiente contra estímulos por alergênios, mas inibe o aumento da secreção de muco que ocorre na asma e pode aumentar a depuração mucociliar das secreções brônquicas. Não tem efeito sobre a fase inflamatória tardia da asma.

É um composto nitrogênio quaternário e, portanto, é altamente polar e não é bem absorvido na circulação (ver Capítulo 9), limitando os efeitos sistêmicos. O efeito máximo ocorre depois de aproximadamente 30 min após a inalação e persiste por 3 a 5 h. Tem poucos efeitos indesejáveis e, em geral, é seguro e bem tolerado. Pode ser usado com agonistas β_2-adrenérgicos, particularmente em situações agudas, no alívio sintomático. Ver o boxe clínico a seguir, para os usos clínicos.

Os antagonistas muscarínicos de ação prolongada são também compostos de amônio quaternário, desenhados para ter maior seletividade para o receptor M_3 e para se dissociarem do receptor muito lentamente, produzindo um efeito sustentado com uma dose diária regular. São com frequência utilizados em conjunto com os agonistas β_2-adrenérgicos de longa duração, em um inalador combinado, nos pacientes com DPOC.

Usos clínicos dos antagonistas de receptores muscarínicos inalados



- Para asma, como coadjuvante dos agonistas β_2-adrenérgicos e esteroides
- Para pacientes com DPOC, especialmente os fármacos de ação longa (p. ex., **tiotrópio**)
- Para broncospasmo precipitado por agonistas β_2-adrenérgicos.

Antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos

Os cisteinil-leucotrienos (LTC_4, LTD_4 e LTE_4) atuam nos receptores $CysLT_1$ e $CysLT_2$ (ver Capítulo 18), os quais são expressos na mucosa respiratória e nas células inflamatórias infiltrativas, mas a significância funcional de cada um ainda não foi esclarecida. Os fármacos da classe "lucaste" (**montelucaste** e **zafirlucaste**) antagonizam somente o receptor $CysLT_1$.

Os lucastes inibem a asma induzida pelo exercício e diminuem respostas precoces e tardias a alergênio inalatório. Eles dilatam as vias respiratórias na asma leve, mas são menos eficazes que o salbutamol, com o qual sua ação é aditiva. Reduzem a eosinofilia do escarro, mas não há evidências claras de que modifiquem o processo inflamatório subjacente na asma crônica.

Os lucastes são administrados por via oral, em combinação com um corticosteroide inalatório, e geralmente não são bem tolerados; os efeitos adversos consistem principalmente em cefaleia e distúrbios GI.

Antagonistas dos receptores H_1 da histamina

Embora os mediadores de mastócitos, incluindo a histamina, atuem na fase imediata da asma alérgica (ver Figura 29.3) e em alguns tipos de asma induzida por exercício, os antagonistas dos receptores H_1 da histamina não têm lugar de rotina na terapia. Contudo, podem ser discretamente eficazes na asma atópica leve, especialmente quando esta é precipitada por liberação aguda de histamina em pacientes com alergia concomitante, como febre do feno intensa.

Agentes anti-inflamatyrios

Glicocorticoides

Os glicocorticoides (ver Capítulo 34) são os principais fármacos usados no tratamento da asma devido à sua ação anti-inflamatória. Não são broncodilatadores, mas impedem a progressão da asma crônica e são eficazes na asma grave aguda (ver boxe clínico, p. 378).[4]

Ações e mecanismo

A base da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides é discutida no Capítulo 34. Uma ação importante e de relevância para a asma é que eles restringem a proliferação clonal das células Th por meio da redução da transcrição do gene da IL-2 e diminuem a formação de citocinas, em particular as citocinas Th2, que recrutam e ativam eosinófilos e são responsáveis por promover a produção de IgE e a expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides também inibem a geração dos vasodilatadores PGE_2 e PGI_2 por inibirem a indução de COX-2 (ver Capítulo 18, Figura 18.3). Por indução da *anexina-1* (ver Figura 18.3), poderiam inibir a produção de leucotrienos e do fator ativador de plaquetas, embora não haja atualmente evidência direta de que a anexina-1 esteja envolvida na ação terapêutica dos glicocorticoides no ser humano.

Os corticosteroides inibem o influxo, induzido por alergênios, de eosinófilos para o pulmão. Os glicocorticoides suprarregulam (*upregulate*) os receptores β_2-adrenérgicos, diminuem a permeabilidade microvascular e reduzem indiretamente a liberação de mediadores dos eosinófilos, inibindo a produção de citocinas (p. ex., IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos) que ativam os eosinófilos. A redução da síntese de IL-3 (a citocina que regula a produção de mastócitos) pode explicar por que o tratamento a longo prazo com esteroides finalmente reduz o número de mastócitos na mucosa respiratória e, por isso, suprime a resposta de fase inicial a alergênios e ao exercício.

Os glicocorticoides são, algumas vezes, ineficazes, mesmo em doses altas, por motivos não completamente entendidos. Muitos mecanismos individuais poderiam contribuir para a resistência aos glicocorticoides. Vinculou-se este fenômeno ao número de receptores de glicocorticoides, mas, em algumas situações, outros mecanismos estão claramente em jogo – por exemplo, a redução da atividade da *histona desacetilase* (HDAC) pode ser importante nos tabagistas.

Os principais compostos usados são **beclometasona**, **budesonida**, **fluticasona**, **mometasona** e **ciclesonida**. São administrados por inalação por meio de um inalador com válvula medidora de dose ou inalador de pó seco, sendo atingido o efeito pleno sobre a hiper-responsividade brônquica somente depois de semanas ou meses de terapia. Existem agora várias formulações de inaladores em que os corticosteroides inalados são

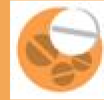
combinados com agonistas β_2-adrenérgicos de ação de longa duração (Cohen *et al*., 2016). Os glicocorticoides orais (ver Capítulo 34) são reservados para pacientes com doenças mais graves.

Efeitos adversos

São incomuns os efeitos indesejáveis graves com esteroides inalados. Podem ocorrer candidíase orofaríngea (sapinho; ver Capítulo 54) (os linfócitos T são importantes na proteção contra infecção fúngica), bem como irritação da garganta e voz rouca, mas o uso de "espaçadores", que diminuem a deposição orofaríngea do fármaco e aumentam a deposição nas vias respiratórias, reduz esses problemas. Doses altas regulares de glicocorticoides inalatórios podem produzir certa supressão da suprarrenal, particularmente em crianças, sendo necessário que elas carreguem um "cartão de esteroides" (ver Capítulo 34). Isso é menos provável com fluticasona, mometasona e ciclesonida, pois esses fármacos são pouco absorvidos do trato GI e passam por metabolismo pré-sistêmico quase completo. Os efeitos indesejáveis dos glicocorticoides orais são fornecidos na Figura 34.7.

■ Cromoglicato e nedocromila

Estes dois fármacos, de estrutura e propriedades químicas similares, quase não são usados atualmente para o tratamento da asma. Embora muito seguros, eles apresentam efeitos anti-inflamatórios fracos e curta duração de ação. São administrados por meio de inalação em forma de aerossóis ou pó seco e podem ser também usados topicamente para conjuntivite ou rinite alérgica. Não são broncodilatadores, não tendo efeito direto sobre a musculatura lisa nem inibindo as ações de qualquer dos estimulantes de musculatura lisa conhecidos. Administrados profilaticamente, eles reduzem as respostas asmáticas imediatas e de fase tardia e reduzem a hiper-reatividade brônquica.

Usos clínicos dos glicocorticoides na asma 

- Os pacientes que necessitam de uso regular de broncodilatadores devem ser considerados para tratamento com glicocorticoides (p. ex., **beclometasona** inalada em baixa dose)
- Os pacientes afetados mais gravemente são tratados com fármacos inalados de alta potência (p. ex., **fluticasona**)
- Os pacientes com exacerbações agudas de asma podem precisar de **hidrocortisona** intravenosa e **prednisolona** oral
- Caso as condições clínicas estejam em rápida deterioração, pode ser necessário usar a prednisolona oral em "curso de resgate" em qualquer estágio de gravidade
- Para alguns asmáticos em estado grave, é necessário tratamento prolongado com prednisolona oral, além dos broncodilatadores e esteroides inalatórios.

Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. O cromoglicato é um "estabilizador de mastócitos", impedindo liberação de histamina dos mastócitos. No entanto, essa não é a base para sua ação na asma, porque os compostos que são mais potentes que o cromoglicato para inibir a liberação de histamina dos mastócitos são ineficazes contra a asma.

■ Tratamento com anti-IgE

O **omalizumabe** é um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado. Tem efeito em pacientes com asma alérgica, bem como na rinite alérgica. Tem considerável interesse teórico (ver revisão de Holgate *et al*., 2005), mas é caro, e o seu papel clínico é essencialmente nos pacientes com asma alérgica grave persistente mediada por IgE confirmada que necessitam de tratamento contínuo ou frequente com corticosteroides orais, apesar da utilização de outras terapias-padrão.

■ Inibi3ro da interleucina-5

A asma eosinofílica é uma variante reconhecida para a qual estão agora disponíveis terapias específicas (tais como o **mepolizumabe** ou o **reslizumabe**) dirigidas à IL-5 humana. A IL-5 é a citocina-chave envolvida em crescimento, diferenciação e ativação de eosinófilos. Anticorpos que inibem a sinalização de IL-5 resultam na redução da produção e da sobrevivência de eosinófilos que medeiam o processo inflamatório alérgico em pacientes com asma.

■ Fármacos em desenvolvimento

Existem vários novos agentes direcionados para mediadores da inflamação eosinofílica das vias respiratórias (Bel e Ten Brinke, 2017). Alguns exemplos destes alvos de citocinas e agentes associados são a IL-15 (**tralocinumabe**), a IL-4 (**dupilumaba**) e a linfopoietina estromal tímica (**tezepelumabe**). Os inibidores da prostaglandina D2 (ver Figura 29.3) estão atualmente em ensaios clínicos (**fevipiprante** e **timapiprant**).

Fármacos antiasmáticos: glicocorticoides



Glicocorticoides (para detalhes, ver Capítulo 34)

- Reduzem o componente inflamatório na asma crônica e são salvadores no estado de mal asmático (asma grave aguda)
- Não impedem a resposta imediata ao alergênio ou a outros estímulos
- O mecanismo de ação envolve diminuição da formação de citocinas, particularmente as geradas por linfócitos Th2, diminuição da ativação dos eosinófilos e outras células inflamatórias
- São administrados por inalação (p. ex., **beclometasona**); os efeitos indesejáveis sistêmicos são incomuns em doses moderadas, mas podem ocorrer candidíase oral e problemas de voz. Podem ocorrer efeitos sistêmicos com altas doses, mas são menos prováveis com a **mometasona** em razão de seu metabolismo pré-sistêmico. Na asma em deterioração, administra-se também um glicocorticoide oral (p. ex., **prednisolona**) ou **hidrocortisona** intravenosa.

ASMA AGUDA GRAVE (ESTADO DE MAL ASMБTICO)

A asma aguda grave é uma emergência médica que exige hospitalização. O tratamento inclui oxigênio (em alta concentração, geralmente 60% ou mais), inalação de salbutamol nebulizado com ipratrópio e hidrocortisona intravenosa seguida por um ciclo de prednisolona oral. Medidas adicionais ocasionalmente usadas incluem salbutamol ou aminofilina IV, magnésio intravenoso (considerado como tendo efeitos broncodilatadores) e antimicrobianos (se estiver presente infecção bacteriana). O monitoramento é por PFER ou VEF_1 e por gasometria arterial e determinação da saturação de oxigênio.

EMERGKNCIAS ALЙRGICAS

Anafilaxia (ver Capítulo 7) e *angioedema* são emergências envolvendo obstrução aguda das vias respiratórias; a **epinefrina** potencialmente salva a vida. Administrada IM (ou ocasionalmente IV, como na anafilaxia que ocorre associadamente à anestesia geral). Pacientes com risco de anafilaxia aguda, por exemplo, por alergia a alimentos ou picadas de insetos, podem autoadministrar epinefrina intramuscular usando uma seringa automática. Também estão indicados oxigênio, um anti-histamínico tal como **clorfeniramina** e a hidrocortisona.

O *angioedema* é a ocorrência intermitente de edema focal da pele ou de órgãos intra-abdominais causado por extravasamento de plasma dos capilares. Mais frequentemente, é leve e "idiopático", mas pode ocorrer como parte de reações alérgicas agudas, quando, em geral, é acompanhado por urticária causada por liberação de histamina dos mastócitos. Se a laringe for envolvida, colocará a vida em risco; edema da cavidade peritoneal pode ser muito doloroso e simular uma emergência cirúrgica. Pode ser causado por fármacos, especialmente *inibidores da enzima conversora de angiotensina* (IECA) – talvez porque bloqueiem a ativação de peptídios como a bradicinina (ver Capítulo 19) –, e pelo ácido acetilsalicílico e pelos fármacos relacionados em pacientes que sejam sensíveis ao ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 27). O angioedema hereditário está associado à falta de inibidor da C1 esterase – a C1 esterase é uma enzima que degrada o componente C1 do complemento (ver Capítulo 7). O **ácido tranexâmico** (ver Capítulo 25) ou o **danazol** (ver Capítulo 36) podem ser usados para

prevenir crises em pacientes com edema angioneurótico hereditário, e a administração de inibidor da C1 esterase parcialmente purificada ou de plasma fresco, com anti-histamínicos e glicocorticoides, pode interromper crises agudas. O **icatibanto**, um antagonista peptídico do receptor β_2 da bradicinina (ver Capítulo 9), é eficaz para crises agudas de angioedema hereditário. Administrado SC, mas pode causar náuseas, dor abdominal e obstrução nasal.

DOEN3A PULMONAR OBSTRUTIVA CRΦNICA

A DPOC é um grande problema de saúde pública – projeções recentes sugerem que seja a terceira causa de morte dentro de 3 anos (Adeloye *et al*., 2015). O tabagismo é a causa principal e está aumentando no mundo em desenvolvimento. A poluição do ar, também etiologicamente importante, também está aumentando e há uma necessidade imensa não satisfeita de fármacos eficazes. Um ressurgimento do interesse em novas abordagens terapêuticas ainda deve trazer resultados, mas há vários caminhos promissores, em particular na definição de subgrupos dessa doença bastante heterogênea que respondem a medidas terapêuticas específicas (McDonald, 2017).

Quadro clínico. O quadro clínico se inicia com crises de tosse matinal durante o inverno e evolui para tosse crônica com exacerbações intermitentes, muitas vezes iniciadas por uma infecção das vias respiratórias superiores, quando o escarro se torna purulento. Há dispneia progressiva. Alguns pacientes têm um componente reversível de obstrução do fluxo de ar identificável por melhora do VEF1 após uma dose de broncodilatador. Hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23) é uma complicação tardia, causando sintomas de insuficiência cardíaca (*cor pulmonale*). As exacerbações podem ser complicadas por insuficiência respiratória (*i. e.*, redução da P_AO_2), exigindo internação e cuidados intensivos. Traqueostomia e ventilação artificial, ainda que prolonguem a sobrevida, podem servir apenas para trazer uma vida infeliz ao paciente.

Patogênese. Há fibrose das pequenas vias respiratórias, resultando em obstrução e/ou destruição de alvéolos e de fibras de elastina no parênquima pulmonar. Estas últimas características são marcas do enfisema,[5] que se pensa terem como causa proteases, inclusive a elastase, liberadas durante a

resposta inflamatória. Há inflamação crônica ("bronquite"), predominantemente nas pequenas vias respiratórias e no parênquima pulmonar, caracterizando-se por aumento do número de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T. Os mediadores inflamatórios não têm sido definidos tão claramente quanto na asma. Os mediadores lipídicos, peptídios inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento estão todos implicados (Barnes, 2004).

Princípios do tratamento. Abandonar o tabagismo (ver Capítulo 49) torna mais lenta a progressão da DPOC. Os pacientes devem ser imunizados contra influenza e *Pneumococcus*, porque infecções superpostas por esses organismos são potencialmente letais. Os glicocorticoides são menos eficazes que na asma. Esse contraste com asma é intrigante porque, em ambas as doenças, são ativados múltiplos genes inflamatórios e se pode esperar que sejam desativados pelos glicocorticoides. A ativação dos genes inflamatórios resulta da acetilação de histonas nucleares, a qual abre a estrutura da cromatina, permitindo que prossigam a transcrição genética e a síntese de proteínas inflamatórias. A HDAC desacetila histonas e suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias. Os corticosteroides recrutam HDAC para genes ativados, desativando a transcrição de genes inflamatórios (Barnes *et al*., 2004). Há uma ligação entre intensidade da DPOC (mas não da asma) e redução da atividade de HDAC no tecido pulmonar (Ito *et al*., 2005); além disso, a atividade de HDAC é inibida pelo estresse oxidativo relacionado ao tabagismo, o que pode explicar a relativa falta de eficácia dos glicocorticoides nos pacientes com DPOC em comparação com aqueles com asma. Os esteroides inalatórios não influenciam o declínio progressivo da função pulmonar nos pacientes com DPOC, mas melhoram a qualidade de vida, provavelmente como resultado de uma modesta redução nos internamentos hospitalares. Tal é contrabalanceado pelo aumento do risco de pneumonia associado ao uso de corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC.

Os broncodilatadores de ação prolongada proporcionam benefício modesto, mas não alteram a inflamação subjacente. Nenhum tratamento atualmente permitido reduz a progressão da DPOC ou suprime a inflamação em pequenas vias respiratórias e no parênquima pulmonar. Vários novos tratamentos que visam ao processo inflamatório estão em desenvolvimento clínico (Barnes, 2013). Alguns, como os antagonistas das quimiocinas, são

direcionados contra o influxo de células inflamatórias para as vias respiratórias e parênquima pulmonar, enquanto outros visam às citocinas inflamatórias, como o TNF-α. O inibidor da PDE IV **roflumilaste** está licenciado como adjunto dos broncodilatadores para pacientes com DPOC grave e exacerbações frequentes. Outros fármacos que inibem a sinalização celular (ver Capítulos 3 e 6) incluem os inibidores da proteinoquinase ativada por mitógenos p38, fator nuclear κβ e fosfoinositida-3 quinase-γ. Abordagens mais específicas são administração de antioxidantes, inibidores de NO sintase induzível e antagonistas do leucotrieno β_4. Outros tratamentos têm o potencial de combater a hipersecreção de muco, e há uma busca por serino-proteases e inibidores da metaloprotease da matriz para impedir a destruição pulmonar e o desenvolvimento de enfisema.

Aspectos específicos do tratamento. Os broncodilatadores inalatórios com ação curta e longa podem ser paliativos úteis em pacientes com componente reversível. Os principais fármacos com ação curta são o ipratrópio e o salbutamol; fármacos de ação prolongada incluem antagonistas muscarínicos (p. ex., o **tiotrópio**) que são muitas vezes administrados em conjunto com agonistas β_2 (como **salmeterol** ou **formoterol**) (ver Capítulos 14 e 15; Cohen *et al*., 2016). A teofilina (ver Capítulo 17) pode ser administrada por via oral, mas não se tem certeza do seu benefício. Seu efeito estimulante respiratório pode ser útil para pacientes que tendem a reter CO_2. Outros estimulantes respiratórios (p. ex., **doxapram**) são eventualmente usados por um curto período na insuficiência respiratória aguda (p. ex., no pós-operatório), mas têm sido amplamente substituídos por ventilação não invasiva, bem como por suporte ventilatório mecânico (ventilação com pressão positiva intermitente).

A oxigenoterapia a longo prazo administrada em domicílio prolonga a vida em pacientes com doença grave e hipoxemia (pelo menos se não fumarem – um incêndio por oxigênio não é um modo agradável de morrer).

Exacerbações agudas. As exacerbações agudas de DPOC são tratadas com O_2 inalado em uma concentração (inicialmente, pelo menos) de 24 a 28% de O_2, ou seja, apenas pouco acima da concentração atmosférica de O_2 (aproximadamente 20%). A necessidade de cautela é pelo risco de precipitar a retenção de CO_2 em consequência do bloqueio do impulso hipóxico para a respiração. Monitoram-se os gases arteriais e a saturação de oxigênio

tecidual, e o O_2 inspirado é em seguida devidamente ajustado. Antibióticos como as aminopenicilinas, os macrolídios ou as tetraciclinas são recomendados se houver evidência de infecção. Os broncodilatadores inalatórios podem proporcionar certa melhora sintomática.

Embora de modesta eficácia, é rotineira a administração de um glicocorticoide sistemicamente ativo (hidrocortisona intravenosa ou prednisolona oral).

FIBROSE PULMONAR IDIOPБTICA

A fibrose pulmonar idiopática é um distúrbio inflamatório debilitante crônico que resulta na cicatrização do tecido pulmonar e perda de elasticidade. A expansão pulmonar e as trocas gasosas nos alvéolos são prejudicadas devido à fibrose e, consequentemente, ao aumento da rigidez nos tecidos pulmonares. Na ausência de um agente etiológico conhecido, o tratamento se concentra na utilização de agentes antifibróticos.

A **pirfenidona** é um imunossupressor que reduz a proliferação dos fibroblastos e a produção de mediadores relacionados com a fibrose. O mecanismo exato da pirfenidona não é conhecido, mas parece reduzir as proteínas e as citocinas relacionadas com a fibrose, prevenindo o acúmulo de células inflamatórias e inibindo a expansão da matriz extracelular que é estimulada por fatores de crescimento de citocinas, tais como o fator de crescimento transformador β e o fator de crescimento derivado de plaquetas (Borie *et al*., 2016). Ensaios clínicos demonstraram que a pirfenidona pode atrasar o declínio da função pulmonar e da capacidade de exercício causada pela fibrose pulmonar.

O **nintedanibe** é uma pequena molécula inibidora da tirosinoquinase que, acredita-se, reduz as alterações inflamatórias e fibróticas no pulmão. O fármaco atua por meio da inibição de cascatas de sinalização dos receptores dos fatores de crescimento derivados de plaquetas e derivados de fibroblastos que estão envolvidos na proliferação e diferenciação dos fibroblastos e dos mioblastos pulmonares (Borie *et al*., 2016). Ensaios clínicos demonstraram a eficácia do nintedanibe em atrasar a perda progressiva da função pulmonar que é observada na fibrose pulmonar.

SURFACTANTES

Os surfactantes pulmonares atuam não por meio da ligação a alvos específicos, mas, sim, pela diminuição da tensão de superfície do líquido que reveste os alvéolos, permitindo a entrada de ar. São eficazes na profilaxia e no tratamento da *síndrome da angústia respiratória* em recém-nascidos, em especial prematuros nos quais a produção de surfactante endógeno é deficiente. Exemplos incluem **beractanto** e **alfaporactanto**, que são derivados do surfactante pulmonar fisiológico. São administrados diretamente na árvore traqueobrônquica através de cânula endotraqueal. (As mães de prematuros são ocasionalmente tratadas com glicocorticoides antes do parto na tentativa de acelerar a maturação do pulmão fetal e minimizar a incidência desse distúrbio.)

TOSSE

A tosse é um reflexo protetor que retira material estranho e secreções dos brônquios e bronquíolos. É um efeito adverso muito comum dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, caso em que o tratamento geralmente é substituí-los por um fármaco alternativo, com frequência um antagonista dos receptores da angiotensina, que tem menos probabilidade de causar efeitos adversos (ver Capítulo 23). Pode ser desencadeada por inflamação do trato respiratório, por exemplo, por asma não diagnosticada ou refluxo crônico com aspiração, ou por neoplasia. Nesses casos, algumas vezes, são úteis os supressores da tosse (antitussígenos), por exemplo, para a tosse seca e dolorosa associada ao carcinoma brônquico. Devem, no entanto, ser evitados em casos de infecção pulmonar crônica, pois podem causar espessamento indesejável e retenção de escarro, e na asma, em razão do risco de depressão respiratória.

Fármacos usados para tosse

Os analgésicos opioides são os fármacos antitússicos mais eficazes utilizados na prática clínica (ver Capítulo 43). Atuam inibindo um "centro da tosse" mal definido no tronco encefálico e suprimem a tosse em doses abaixo das necessárias para alívio da dor. Os usados como supressores da tosse apresentam ações analgésicas e provocadoras de dependência mínimas. Estão sendo avaliados novos análogos de opioides que suprimem a tosse por

inibição da liberação de neuropeptídios excitatórios por meio de uma ação sobre os receptores μ (ver Tabela 43.2) nos nervos sensitivos dos brônquios.

A **codeína** (metilmorfina) é um opioide fraco (ver Capítulo 43) com consideravelmente menor tendência para causar dependência do que um opioide forte, e é um supressor moderado da tosse. Ela diminui as secreções nos bronquíolos, o que espessa o escarro, e inibe a atividade ciliar. A constipação intestinal é comum. O **dextrometorfano** (um fármaco com muitas ações, incluindo a de agonista do receptor μ e do receptor sigma-1, inibidor não seletivo da captação de serotonina) e a **folcodina** (agonista do receptor μ com efeitos analgésicos fracos) têm menos efeitos adversos do que a codeína. A depressão respiratória é um risco com todos os fármacos supressores de tosse com ação central. A **morfina** é usada para o cuidado paliativo em casos de câncer pulmonar associado à tosse angustiante.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Barnes, P.J., 2011. Pathophysiology of allergic inflammation. Immunol. Rev. 242, SI31–SI50.

Bezemer, G.F.G., Sagar, S., van Bergenhenegouwen, J., et al., 2012. Dual role of toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 64, 337–358. (*Atualização sobre o papel dos TLR na asma e na DPOC em que se discutem estes como alvos nas doenças das vias respiratórias. Terapias com agonista, antagonista ou adjuvantes de TLR poderiam ser argumentadas com relação à eficácia. Por causa do possível papel duplo dos TLR em doenças das vias respiratórias com sintomas e fatores de risco comuns, mas com mecanismos imunológicos diferentes, deve-se tomar cuidado durante a criação de terapias pulmonares baseadas nos TLR*)

Borie, R., Justet, A., Beltramo, G., et al., 2016. Pharmacological management of IPF. Respirology 21, 615–625.

Korkmaz, B., Horwitz, M.S., Jenne, D.E., Gauthier, F., 2010. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol. Rev. 62, 726–759. (*Descreve as funções dessas proteases, seu papel nas doenças humanas e discute como identificar novas terapias; também descreve como modelos experimentais em primatas não humanos podem contribuir*)

Melo, R.C.N., Liu, L., Xenakis, J.J., 2013. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. Allergy 68, 274–284.

van der Velden, V.H.J., Hulsmann, A.R., 1999. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. Neuroimmunomodulation 6, 145–159. (*Revisão*)

Velasquez, R., Teran, L.M., 2011. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. Clin. Rev. Allergy Immunol. 41, 76–88.

Asma

Berry, M., Hargadon, B., Morgan, A., et al., 2005. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. Eur. Respir. J. 25, 986–991. (*O NO alveolar como uma medida da inflamação das vias respiratórias distais*)

BTS/SIGN (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network), 2016. British Guideline on Management of Asthma. www.brit-thoracic.org.uk. (Accessed August 2017).

Pelaia, G., Cuda, G., Vatrella, A., et al., 2005. Mitogen-activated protein kinases and asthma. J. Cell. Physiol. 202, 642–653. (*Revisa o envolvimento das PROTEINOQUINASES ativadas por mitógenos na patogênese da asma e discute seus possíveis papéis como alvos moleculares para fármacos antiasmáticos*)

Wadsworth, S.J., Sandford, A.J., 2013. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. Curr. Allergy Asthma Rep. 13, 118–129.

Walter, M.J., Holtzman, M.J., 2005. A centennial history of research on asthma pathogenesis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 32, 483–489.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., et al., 2015. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J. Glob. Health 5, 020415.

Barnes, P.J., 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 56, 515–548. ("*A identificação dos mediadores inflamatórios e o entendimento de suas interações são importantes para o desenvolvimento de tratamentos anti-inflamatórios para essa importante doença*")

Barnes, P.J., 2013. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 543–559.

Barnes, P.J., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet 363, 731–733. (*A hipótese de que, nos pacientes com DPOC, a HDAC é prejudicada pelo tabagismo e pelo estresse oxidativo, levando a uma diminuição da resposta aos corticosteroides; ver também Ito et al., 2005, adiante*)

Cohen, J.S., Miles, M.C., Donohue, J.F., Ohar, J.A., 2016. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.

Dis. 11, 785–797. (*Boa revisão da terapia combinada com broncodilatador na DPOC*)

Ito, K., Ito, M., Elliott, W.M., et al., 2005. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 352, 1967–1976. (*Há uma ligação entre a gravidade da DPOC e a redução na atividade da HDAC dos tecidos pulmonares periféricos; a HDAC é uma molécula-chave na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias nos macrófagos alveolares*)

McDonald, C.F., 2017. Eosinophil biology in COPD. N. Engl. J. Med. 377, 1680–1682.

Tosse

Morice, A.H., Kastelik, J.A., Thompson, R., 2001. Cough challenge in the assessment of cough reflex. Br. J. Clin. Pharmacol. 52, 365–375.

Reynolds, S.M., Mackenzie, A.J., Spina, D., Page, C.P., 2004. The pharmacology of cough. Trends Pharmacol. Sci. 25, 569–576. (*Discute os mecanismos fisiopatológicos da tosse e as implicações para o desenvolvimento de novos fármacos antitussígenos*)

Fármacos e aspectos terapêuticos

Barnes, P.J., 2006. How corticosteroids control inflammation. Br. J. Pharmacol. 148, 245–254.

Bel, E.H., Ten Brinke, A., 2017. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! Chest 152 (6), 1276–1282.

Ben-Noun, L., 2000. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. Drug Saf. 23, 143–164. (*Vários efeitos farmacológicos pulmonares adversos*)

Cazzola, M., Page, C.P., Calzetta, L., Matera, M.G., 2012. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol. Rev. 64, 450–504.

Conti, M., Beavo, J., 2007. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. Annu. Rev. Biochem. 76, 481–511.

Giri, S.N., 2003. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty first century. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43, 73–95. (*Revisa algumas estratégias que incluem a manutenção dos níveis intracelulares do nicotinamida adenina dinucleotídio [NAD^+] e do ATP, o bloqueio do fator de crescimento transformador e das integrinas, os antagonistas dos receptores do fator ativador* β *de plaquetas e os inibidores da NO sintase*)

Holgate, S.T., Djukanovic, R., Casale, T., Bousquet, J., 2005. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory

activity and clinical efficacy. Clin. Exp. Allergy 35, 408–416. (*Revisa o mecanismo e os estudos clínicos*)

Lewis, J.F., Veldhuizen, R., 2003. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. Annu. Rev. Physiol. 65, 613–642.

[1] Conhecida como maldição de *Ondina*. Ondina era uma ninfa aquática que se apaixonou por um mortal. Quando ele se mostrou infiel, o rei das ninfas da água lançou-lhe uma maldição – ele precisava ficar acordado para respirar. Quando finalmente foi vencido pelo cansaço, caiu no sono e morreu. Esses pacientes são tratados com ventilação mecânica. Nas formas menos extremas, os pacientes cujo centro respiratório é relativamente insensível hipoventilam e tornam-se hipóxicos quando adormecem, levando a múltiplos despertares durante a noite.

[2] William Osler, decano dos clínicos americanos e britânicos do século XIX, escreveu que "o asmático arqueja até a idade avançada" – isso em uma época em que o fármaco mais eficaz que ele poderia oferecer era fumar cigarros de estramônio, uma erva medicinal cujos efeitos antimuscarínicos eram compensados pela irritação direta causada pela fumaça. Seu uso persistiu em escolas particulares inglesas até os anos 1950, como pôde atestar um dos autores – para inveja de seus colegas contemporâneos!

[3] Há mais de 200 anos, William Withering recomendava "café bem forte" como remédio para a asma. O café contém cafeína, uma metilxantina correlata.

[4] Em 1900, Solis-Cohen relatou que suprarrenais secas de boi tinham atividade antiasmática. Ele observou que o extrato não servia agudamente para "abreviar o paroxismo", mas era "útil em evitar a recorrência de paroxismos". Erroneamente tomado como o primeiro relato sobre o efeito da epinefrina, sua arguta observação foi provavelmente a primeira sobre a eficácia dos esteroides na asma.

[5] Algumas vezes associado à DPOC, o enfisema é uma condição patológica na qual o parênquima pulmonar é destruído e substituído por espaços aéreos que coalescem para formar bolhas – espaços preenchidos com ar em forma de bolha nos tecidos pulmonares.

30 Rim e Sistema Urinário

CONSIDERA3XES GERAIS

Montaremos o cenário com um sucinto esboço da fisiologia renal com base na unidade funcional do rim – o néfron – antes de descrever os fármacos que afetam a função renal. Enfatizaremos os diuréticos – fármacos que aumentam a excreção de íons Na^+ e água e reduzem a pressão sanguínea arterial. Falaremos, ainda, de fármacos usados no tratamento de pacientes com insuficiência renal e distúrbios do trato urinário, muitos dos quais também são abordados em outros capítulos.

INTRODU3ГO

A principal função dos rins é manter a constância do "ambiente interior", eliminando os produtos residuais e regulando o volume, o conteúdo em eletrólitos e o pH do líquido extracelular, em função da variação da ingestão e de outras necessidades ambientais (p. ex., climáticas). Os rins recebem aproximadamente 20% do débito cardíaco a partir do qual, em um ser humano adulto jovem, os glomérulos filtram cerca de 180 ℓ de líquido por dia, dos quais 99% são reabsorvidos pelos túbulos. Isso resulta em uma produção de urina diária de aproximadamente 1,8 ℓ (Tabela 30.1). Os rins apresentam importantes funções endócrinas relacionadas, incluindo a síntese da eritropoetina (ver Capítulo 25), de renina (ver Capítulo 23) e da forma

ativa da vitamina D (ver Capítulo 37), sendo locais de ação de mediadores como a vasopressina (ver Capítulo 34) e a angiotensina II (ver Capítulo 23).

Os rins são alvo de um vasto conjunto familiar de processos patológicos – infecciosos, estruturais, imunológicos, tóxicos (incluindo toxicidades de fármacos) e assim por diante –, no entanto, as várias doenças resultantes convergem por comprometimento da função renal (redução da taxa de filtração glomerular) para um estágio final comum de insuficiência renal que (se o processo patológico for reversível) pode ser agudo e recuperável ou (se não) crônico e irreversível, a menos que seja realizado transplante.

Os principais fármacos que atuam alterando a função renal – os diuréticos – são essenciais no tratamento de doenças cardiovasculares, em especial a hipertensão e a insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23), bem como no tratamento de pacientes com doença renal com deficiência na capacidade de excretar sal e água. Os fármacos imunossupressores (efetivos em várias das doenças que podem causar insuficiência renal e essenciais após o transplante renal) são abordados no Capítulo 27. Os fármacos antibacterianos (usados para tratar infecções renais e do trato urinário) são abordados no Capítulo 52. Vários fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo influenciam o músculo da bexiga (o músculo detrusor) e o seu esfíncter. Alguns destes são usados terapeuticamente na tentativa de melhorar os sintomas de instabilidade do detrusor ou da obstrução urinária ("prostatismo") (ver Capítulos 14, 15 e 36).

Os rins são o principal órgão pelo qual os fármacos e os seus metabólitos são eliminados do corpo (ver Capítulo 10), de modo que os esquemas de dosagem de muitos fármacos devem ser modificados nos pacientes com função renal comprometida. Um outro desafio para os nefrologistas clínicos é o tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência renal que estão sendo apoiados por uma forma artificial de diálise, que elimina os fármacos de maneira diferente da dos rins. Estes estão fora do objetivo deste livro, e os leitores interessados são encaminhados para os capítulos de Golper, Udy e Lipman, e de Olyaei, Foster e Lermer no Oxford Textbook of Clinical Nephrology (2015). Aqui fornecemos uma introdução à fisiologia renal, seguida da abordagem dos fármacos que atuam sobre o rim, bem como seções breves sobre fármacos usados na insuficiência renal e em distúrbios do trato urinário.

VISÃO GERAL DA FUNÇÃO RENAL

O filtrado glomerular é semelhante ao plasma, com exceção da ausência de proteína. Ao atravessar o túbulo renal, há absorção de cerca de 99% da água filtrada e grande parte do Na^+ filtrado; o líquido tubular recebe também algumas substâncias que são secretadas a partir do sangue.

Cada rim consiste em um córtex externo, uma medula interna e a pelve renal, que desemboca no ureter. A unidade funcional é o néfron, do qual há aproximadamente $1,4 \times 10^6$ em cada rim (aproximadamente metade desse número em pessoas com hipertensão), com variação considerável entre indivíduos e com um declínio relacionado à idade. O número de néfrons diminui com a idade, mesmo em pessoas saudáveis, sendo acompanhado por um declínio previsível da função renal.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO NÉFRON

Cada néfron consiste em um *glomérulo*, *túbulo proximal*, *alça de Henle, túbulo contorcido distal* e *ducto coletor* (Figura 30.1). O glomérulo é formado por um tufo de capilares que se projetam na cápsula de Bowman, um saco semelhante a um copo, drenando para o túbulo proximal. A maioria dos néfrons situa-se majoritariamente ou inteiramente no córtex. Os restantes 12%, chamados *néfrons justamedulares*, têm seus glomérulos e túbulos contorcidos próximos à junção entre medula e córtex, e suas alças de Henle passam profundamente à medula.

Irrigação do néfron

Os néfrons têm a característica especial de ter dois leitos capilares em série entre si (ver Figura 30.1). A arteríola aferente de cada néfron cortical ramifica-se para formar o glomérulo; os capilares glomerulares coalescem na arteríola eferente, que fornece uma segunda rede capilar no córtex, ao redor dos túbulos contorcidos e alças de Henle, antes de convergir para formar vênulas e, em seguida, veias renais. Diferentemente, as arteríolas eferentes dos néfrons justamedulares formam alças de vasos (*vasa reta*) que penetram profundamente na medula junto com as alças de Henle finas (ver Figura 30.1).

Tabela 30.1 **Reabsorção de líquido e solutos no rim.**[a]

	Filtrado/dia	Eliminado/dia[b]	Porcentagem reabsorvida
Na^+ (mmol)	25.000	150	+99%
K^+ (mmol)	600	90	+93%
Cl^- (mmol)	18.000	150	+99%
HCO_3^- (mmol)	4.900	0	100%
Total de solutos (mosmol)	54.000	700	87%
H_2O (ℓ)	180	cerca de 1,5	+99%

[a]Valores típicos para adultos jovens sadios: fluxo sanguíneo renal, 1.200 mℓ/min (20 a 25% do débito cardíaco); fluxo plasmático renal, 660 mℓ/min; taxa de filtração glomerular, 125 mℓ/min.

[b]Estes números são típicos de indivíduos que apresentam uma dieta ocidental. O rim elimina mais ou menos de cada uma dessas substâncias para manter a constância do meio interno, de modo que, em uma dieta hipossódica (p. ex., dos índios Yanomami da bacia superior do Amazonas), a eliminação de NaCl pode ser reduzida a menos de 10 mmol/dia. No outro extremo, indivíduos que vivem em certas comunidades pesqueiras no Japão comem (e, portanto, eliminam) várias centenas de mmol/dia.

Aparelho justaglomerular

A conjunção de arteríola aferente, arteríola eferente e túbulo contorcido distal perto do glomérulo forma o aparelho justaglomerular (Figura 30.2). Nesse ponto, existem células especializadas tanto na arteríola aferente quanto no túbulo. Estas últimas, denominadas células da *mácula densa*, respondem a alterações no fluxo e na composição do líquido tubular e controlam, provavelmente pela sinalização purinérgica (ver Capítulo 17), a liberação de *renina* das células granulares especializadas contendo renina na

arteríola aferente (ver Capítulo 23). Essas células também liberam renina em resposta à diminuição da pressão na arteríola aferente. Vários mediadores químicos também influenciam a secreção de renina, incluindo os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos, as prostaglandinas vasodilatadoras e a inibição de retroalimentação pela angiotensina II atuando sobre os receptores AT_1 (ver Figura 23.4). O papel do aparelho justaglomerular no controle do equilíbrio de Na^+ é abordado adiante.

Filtraзro glomerular

O líquido é retirado dos capilares para a cápsula de Bowman por força hidrodinâmica que recebe oposição da pressão oncótica das proteínas do plasma, às quais os capilares glomerulares são impermeáveis. Todos os constituintes do plasma com baixo peso molecular aparecem no filtrado, enquanto a albumina e as proteínas maiores ficam retidas no sangue.

FUNЗГO TUBULAR

O ápice (superfície luminal) de cada célula tubular é cercado por uma junção oclusiva, como em todos os epitélios. Esta é uma região especializada de membrana que separa o espaço intercelular do lúmen. O movimento de íons e água que passam pelo epitélio pode ocorrer *através* das células (via transcelular) e *entre* as células através das junções oclusivas (via paracelular). Um tema comum é que a energia gasta para bombear o Na^+ para fora da célula através da Na^+/K^+-ATPase, situada na membrana celular basolateral e o gradiente de Na^+ resultante da concentração, alimenta a entrada do Na^+ do lúmen através de vários transportadores que facilitam a entrada de Na^+ acoplada com o movimento de outros íons. Esse movimento acontece na mesma direção do Na^+, caso em que são denominados *simportadores* ou *cotransportadores*, ou na direção oposta, caso em que são denominados *antiportadores*. Esses transportadores variam em diferentes partes do néfron, como descrito a seguir.

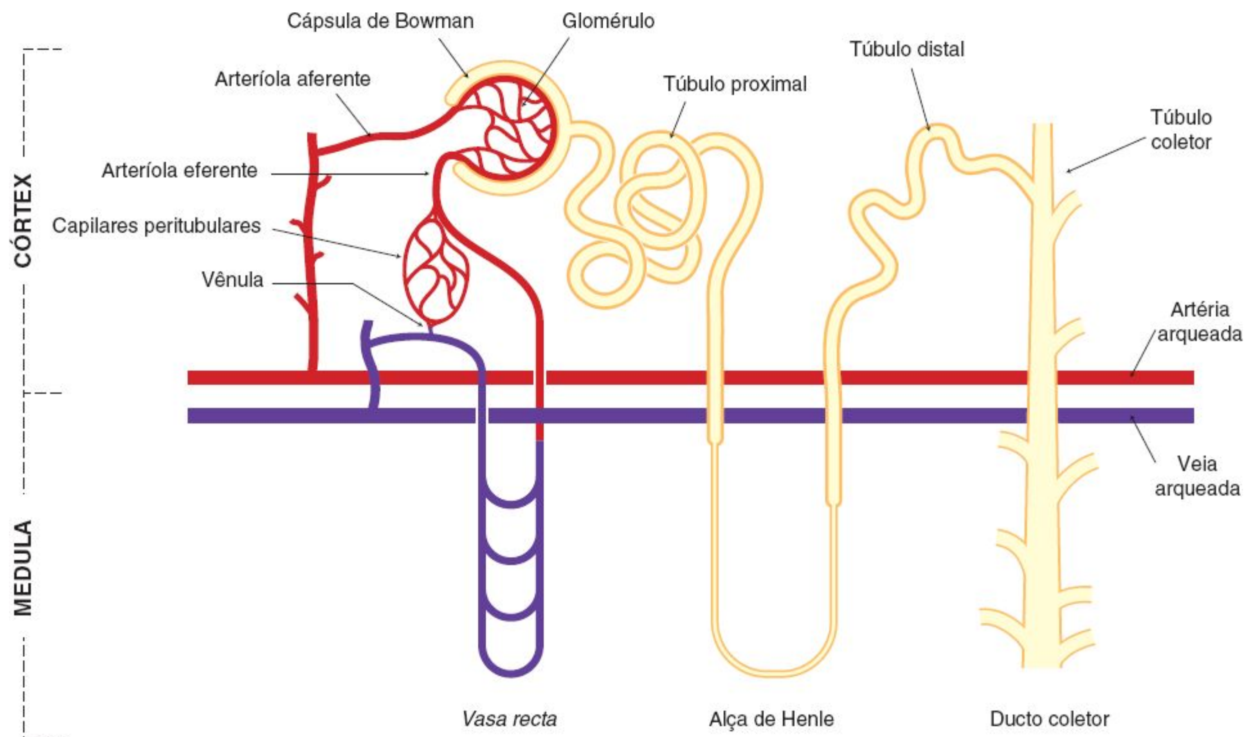


Figura 30.1 Diagrama simplificado de um néfron justamedular e sua irrigação sanguínea. Os túbulos e vasos são mostrados em separado para maior clareza. No rim, a rede capilar peritubular cerca os túbulos contorcidos, e o túbulo contorcido distal passa junto do glomérulo, entre as arteríolas aferente e eferente. (Esta particularidade aparece com mais detalhes na Figura 30.2.)

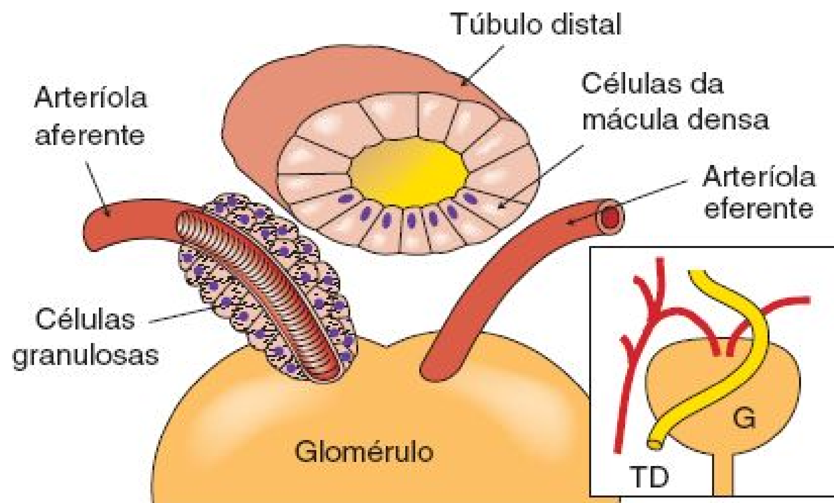


Figura 30.2 Aparelho justaglomerular. As seções separadas mostram as células granulosas contendo renina em torno da arteríola aferente e as células

da mácula densa no túbulo contorcido distal. O detalhe mostra as relações gerais entre as estruturas. *TD*, túbulo distal; *G*, glomérulo.

Tъbulo contorcido proximal

O epitélio do túbulo contorcido proximal é “frouxo”, isto é, as junções oclusivas não são, afinal, tão “ocludentes”, sendo permeáveis a íons e água, possibilitando o fluxo passivo em ambas as direções. Isso impede a formação de gradientes de concentração expressivos; desse modo, embora aproximadamente 60 a 70% da reabsorção de Na^+ ocorram no túbulo proximal, esta transferência é acompanhada por absorção passiva de água, de modo que o líquido que sai do túbulo proximal continua aproximadamente isotônico em relação ao filtrado glomerular.

Alguns dos processos de transporte no túbulo proximal são mostrados nas Figuras 30.3 a 30.5. O mecanismo mais importante para entrada de Na^+ nas células tubulares proximais a partir do filtrado ocorre por troca de Na^+/H^+ (ver Figura 30.5). A anidrase carbônica intracelular é essencial para a produção de H^+ para secreção no lúmen. O Na^+ é reabsorvido do líquido tubular para o citoplasma das células tubulares proximais em troca do H^+ citoplasmático. É depois transportado para fora das células até o interstício através da Na^+/K^+-ATPase (bomba de sódio) na membrana basolateral. Esse é o principal mecanismo de transporte ativo do néfron em termos de consumo de energia. O Na^+ reabsorvido se difunde depois para os vasos sanguíneos.

▼ O bicarbonato é normalmente reabsorvido por completo no túbulo proximal. Isso é obtido por combinação com prótons, produzindo ácido carbônico, que se dissocia até formar dióxido de carbono e água – uma reação catalisada pela anidrase carbônica presente na bordadura em escova luminal das células do túbulo proximal (ver Figura 30.5A) – seguindo-se reabsorção passiva do dióxido de carbono dissolvido.[1] A remoção seletiva de bicarbonato de sódio, com água acompanhando, no início do túbulo proximal causa elevação secundária da concentração de íons cloreto. A difusão de cloreto a favor do seu gradiente de

concentração através de *shunt* paracelular (ver Figura 30.5A) leva, por sua vez, a uma diferença de potencial positiva no lúmen, o que favorece a reabsorção de sódio. O outro mecanismo envolvido no movimento através da via paracelular é a secreção dos íons sódio pela Na^+/K^+ATPase para o espaço intercelular lateral, elevando discretamente a sua osmolalidade em razão da estequiometria $3Na^+$:2 K^+ do transportador. Isso leva ao movimento osmótico de água através da junção oclusiva (ver Figura 30.5A), causando, por sua vez, reabsorção de sódio e íon cloreto por convecção (dragagem de solvente).

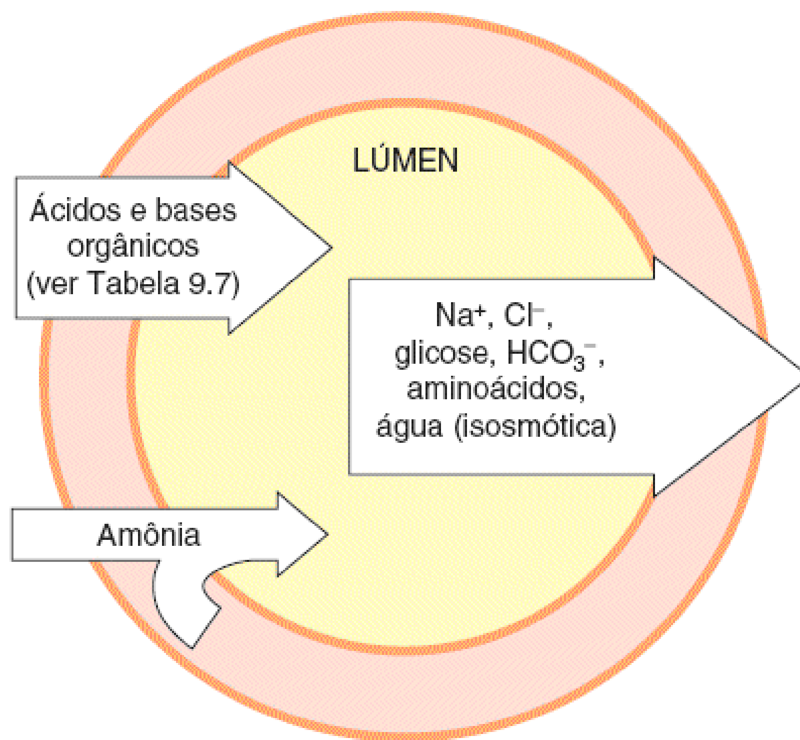


Figura 30.3 **Processos de transporte no túbulo contorcido proximal.** A principal força propulsora para a absorção de solutos e água do lúmen é a Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral das células tubulares. Muitos fármacos são secretados no túbulo proximal (ver Capítulo 10). (Redesenhada de Burg, 1985. Brenner, B.M., Rector, F.C. (eds). In: The Kidney, third ed., Philadelphia: WB Saunders, pp 145-175.)

Muitos ácidos e bases orgânicos são secretados ativamente do sangue para o túbulo por transportadores específicos (ver adiante, Figura 30.3 e Capítulo 10).

Depois da passagem pelo túbulo proximal, o líquido tubular (agora 30 a 40% do volume original do filtrado) passa para a alça de Henle.

Alça de Henle, multiplicador e trocador medular de contracorrente

A alça de Henle consiste em partes descendentes e ascendentes (ver Figuras 30.1 e 30.4), tendo a parte ascendente segmentos espesso e delgado. Esta parte do néfron possibilita ao rim eliminar urina mais ou menos concentrada que o plasma e, por isso, regular o equilíbrio osmótico do organismo como um todo. As alças de Henle dos néfrons justamedulares funcionam como multiplicadores de contracorrente, e os *vasa recta,* como trocadores de contracorrente. O NaCl é ativamente reabsorvido no ramo ascendente espesso, causando hipertonicidade do interstício. A porção descendente é permeável à água, e essa hipertonicidade intersticial leva a água a se mover para fora, de modo que o líquido tubular se torne progressivamente mais concentrado à medida que se aproxima da curva.

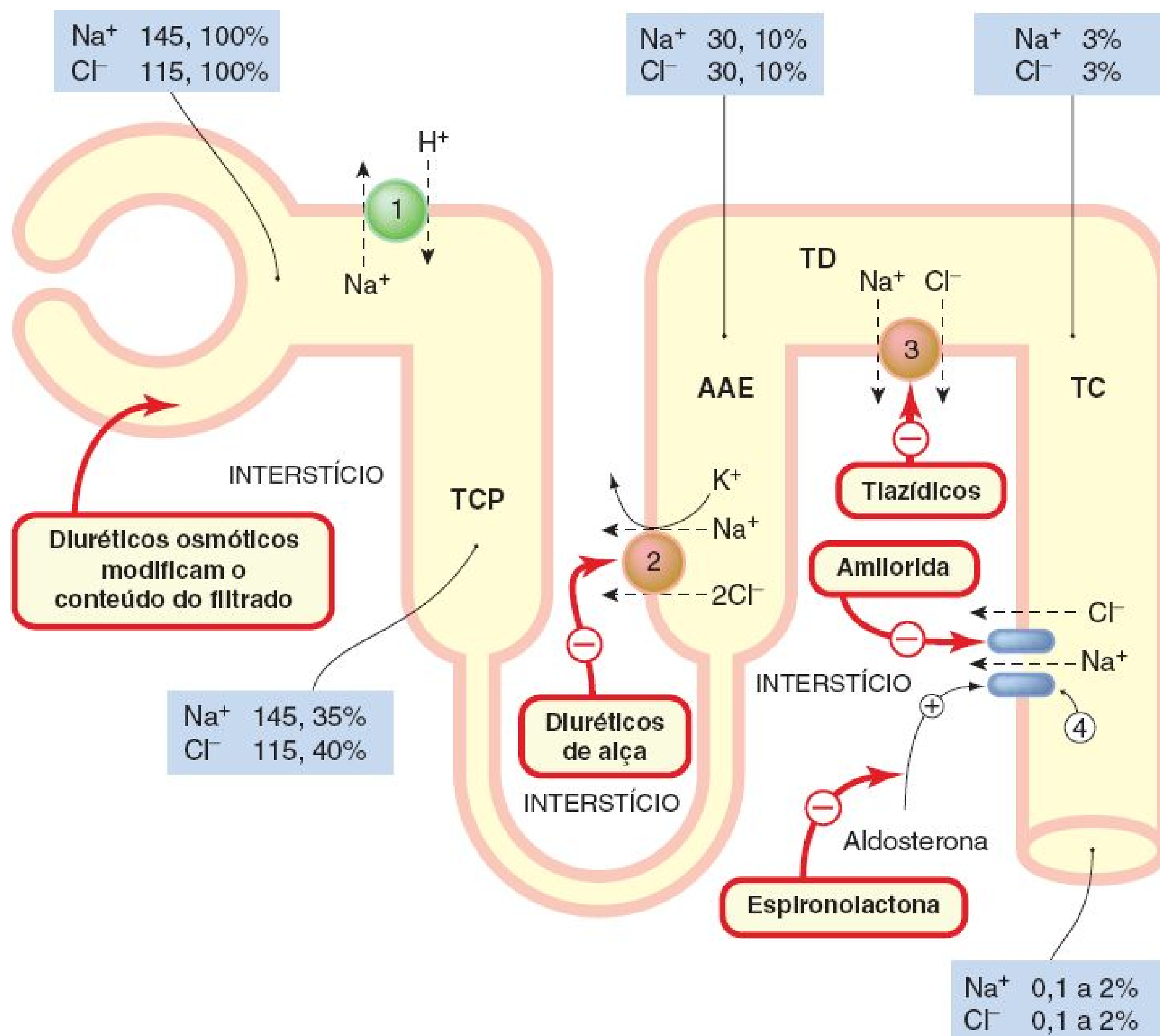


Figura 30.4 **Esquema mostrando a absorção de sódio e cloreto no néfron e os principais locais de ação dos fármacos.** As células são retratadas como uma borda rosa em torno do lúmen tubular amarelo. Mecanismos de absorção de íons na margem apical da célula tubular: (*1*) troca Na^+/H^+; (*2*) cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$; (*3*) cotransporte de Na^+/Cl^-; (*4*) entrada de Na^+ através dos canais de sódio. O sódio é bombeado para fora das células e para o interstício pela Na^+/K^+-ATPase na margem basolateral das células tubulares (não mostrado). Os números nos quadros dão a concentração de íons em milimol por litro de filtrado e a porcentagem de íons filtrados ainda restantes no líquido tubular nos locais especificados. *TC*, túbulo coletor; *TD*, túbulo distal; *TCP*, túbulo contorcido proximal; *AAE*, alça ascendente espessa. (Dados de Greger, 2000.)

▼ Nos néfrons justamedulares com alças longas, há extenso movimento de água para fora do túbulo, de modo que o líquido que finalmente chega à extremidade da alça tem osmolaridade alta – normalmente cerca de 1.200 mosmol/kg, mas chegando até 1.500 mosmol/kg em condições de desidratação – em comparação com o plasma e o líquido extracelular, que têm aproximadamente 300 mosmol/kg.[2] O meio hipertônico da medula, através do qual os ductos coletores de todos os néfrons passam a caminho da pelve renal, é importante no sentido de constituir um mecanismo pelo qual a osmolaridade da urina é controlada.

O *ramo ascendente* tem permeabilidade muito baixa à água, ou seja, as junções oclusivas realmente são firmes, possibilitando acúmulo de um gradiente de concentração substancial através da parede do túbulo. É aqui, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que 20 a 30% do Na^+ filtrado são reabsorvidos. Há reabsorção ativa de NaCl, não acompanhada pela água, reduzindo a osmolalidade do líquido tubular e tornando hipertônico o líquido intersticial da medula. O gradiente osmótico no interstício medular é a consequência-chave do sistema mutiplicador de contracorrente, sendo que o principal fundamento é que os pequenos gradientes osmóticos horizontais empilham-se e, consequentemente, produzem um grande gradiente vertical. A ureia contribui para o gradiente, pois é reabsorvida mais lentamente do que a água e pode juntar-se ao líquido no ramo descendente, de tal modo que sua concentração aumenta ao longo do néfron até atingir os túbulos coletores, local em que se difunde para o interstício. A ureia, portanto, fica presa na parte mais profunda da medula.

Os íons movimentam-se, através da membrana apical, para o interior das células do segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle, por efeito de um cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ movimentado pelo gradiente de Na^+

gerado pela Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral (ver Figura 30.5B). A maior parte do K^+ captado pela célula pelo cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ retorna ao lúmen através de canais de potássio apicais, mas parte do K^+ é reabsorvida, juntamente com Mg^{2+} e Ca^{2+}.

A reabsorção de sal do segmento espesso do ramo ascendente não é contrabalançada pela reabsorção de água, de modo que o líquido tubular fica hipotônico em relação ao plasma no ponto de entrada no túbulo contorcido distal (ver Figura 30.4). O segmento espesso do ramo ascendente, portanto, algumas vezes é denominado o "segmento diluidor".

Tъbulo distal

Na parte bem inicial do túbulo distal, a reabsorção de NaCl, juntamente com a impermeabilidade da *zonula occludens* à água, dilui ainda mais o líquido tubular. O transporte é efetuado pela Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral. Isso reduz a concentração citoplasmática de Na^+ e, consequentemente, o Na^+ entra na célula a partir do lúmen a favor do seu gradiente de concentração, acompanhado por Cl^-, por meio de um cotransportador Na^+/Cl^- (ver Figura 30.5C).

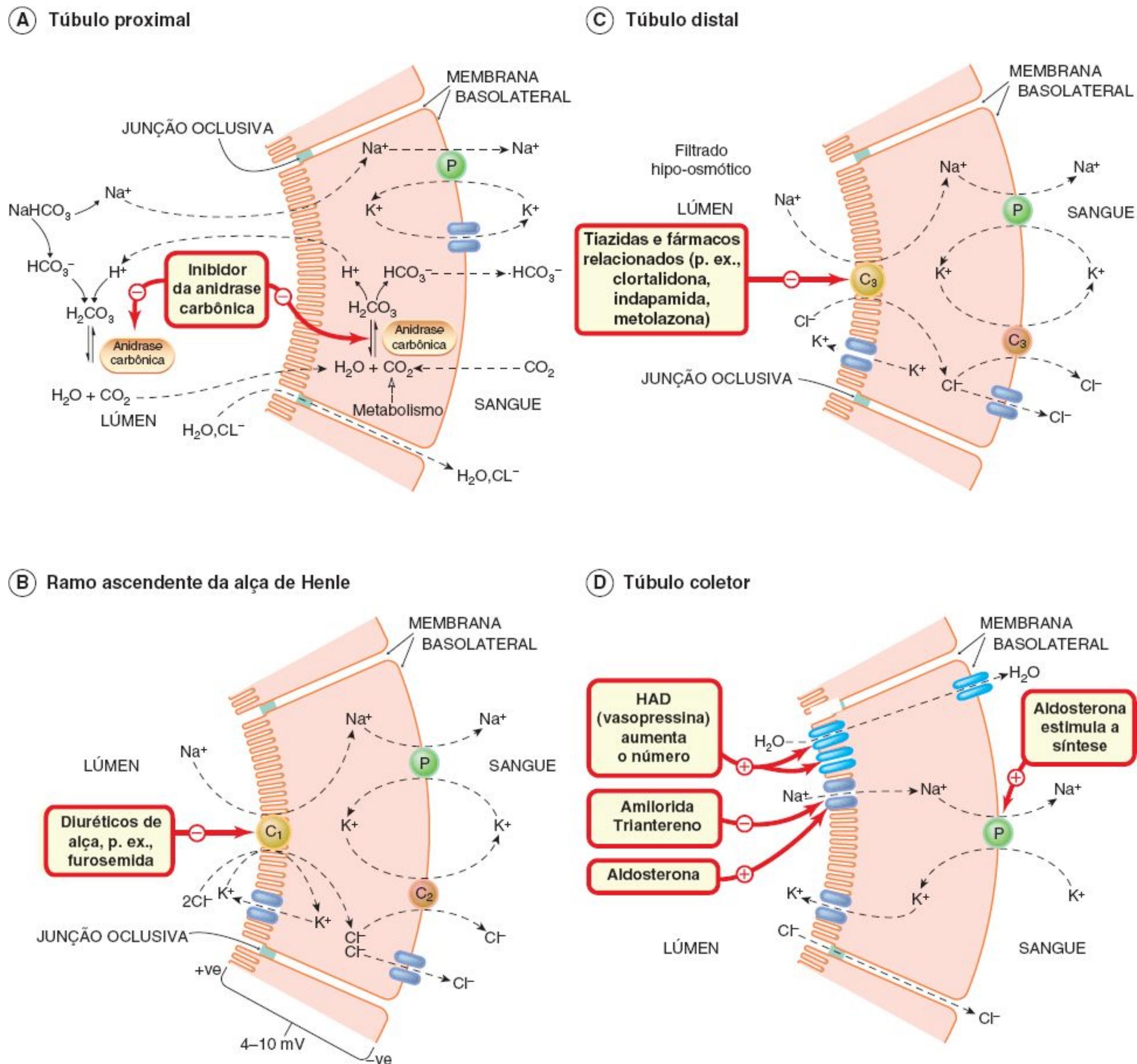


Figura 30.5 **Efeito de fármacos no transporte iônico tubular renal.** O mecanismo de transporte ativo primário é a bomba Na^+/K^+ (*P*) na membrana basolateral das células em cada localização; os diagramas são simplificados à medida que a bomba troca três Na^+ por dois íons K^+. **A.** Reabsorção de íons bicarbonato no túbulo contorcido proximal, mostrando a ação dos inibidores da anidrase carbônica. **B.** Transporte de íons no ramo ascendente espesso da alça de Henle, mostrando o local de ação dos diuréticos de alça, designadamente o cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (C_1). Os íons cloreto deixam a célula através dos canais de cloro basolaterais e por um cotransportador de K^+/Cl^- (C_2), os quais também estão presentes no túbulo distal. **C.** Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos

tiazídicos, ou seja, o cotransportador Na^+/Cl^- (C_3). **D.** Ações de hormônios e fármacos sobre o túbulo coletor. As células são impermeáveis à água na ausência de hormônio antidiurético (HAD) e ao Na^+ na ausência de aldosterona. Esta última atua sobre um receptor nuclear dentro da célula tubular e sobre receptores de membrana. (Adaptada de Greger, 2000.)

As superfícies apicais (lado do lúmen) das células tubulares distais são permeáveis ao Ca^{2+} através do canal TRPV5. Na superfície basolateral existe um transportador ativo de Na^+/Ca^{2+}, e a bomba Na^+/K^+ dependente de ATP basolateral produz o gradiente para o Ca^{2+} ser reabsorvido através de um antiportador basolateral Na^+/Ca^{2+} separado. A excreção de Ca^{2+} é regulada nessa parte do néfron pelo *paratormônio* (PTH) e pelo *calcitriol*, os quais aumentam a reabsorção de Ca^{2+} e a excreção de fosfato, aumentando ainda a síntese de vários desses transportadores (ver Capítulo 37).

Tъbulo coletor e ducto coletor

Os túbulos contorcidos distais desembocam em túbulos coletores, que coalescem para formar ductos coletores (ver Figura 30.1). Os túbulos coletores incluem células principais, que reabsorvem Na^+ e secretam K^+ (ver Figura 30.5D), e duas populações de células intercaladas, α e β, que secretam ácido e base, respectivamente.

As junções oclusivas nesta parte do néfron são impermeáveis a água e cátions. O movimento de íons e água neste segmento está sob controles hormonais independentes: a absorção de NaCl é controlada por *aldosterona* (ver Capítulo 23) e a absorção de água por *hormônio antidiurético* (HAD), também denominado *vasopressina* (ver Capítulo 34).

A aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ e promove eliminação de K^+ (ver Figura 30.5D). Promove reabsorção de Na^+ por:

- Um efeito rápido, regulando de forma positiva os canais de sódio epiteliais no ducto coletor, aumentando a permeabilidade da membrana apical e, portanto, a reabsorção de íons sódio por meio de ação nos receptores de aldosterona de membrana[3]

- Efeitos retardados, por intermédio de receptores nucleares (ver Capítulo 3), regulando de forma positiva a síntese de um mediador proteico específico, ativando a bomba Na^+/K^+ basolateral, que bombeia três íons sódio para fora da célula no líquido intersticial e dois íons potássio para dentro da célula a partir do líquido intersticial, estimulando a síntese do canal de íons sódio epitelial, além do seu efeito rápido por meio do receptor de membrana mencionado anteriormente.

HAD e diabetes insípido nefrogênico. O HAD é secretado pela hipófise posterior (ver Capítulo 34) e atua nos receptores V_2 das membranas basolaterais das células dos túbulos e ductos coletores, aumentando a expressão de *aquaporina* (canais de água; ver Capítulo 9) nas membranas apicais (ver Figura 30.5D). Isso torna esta parte do néfron permeável à água, permitindo a reabsorção passiva de água quando o ducto coletor atravessa a região hiperosmótica da medula e, consequentemente, a eliminação de urina concentrada. Inversamente, na ausência de HAD, o epitélio do ducto coletor é impermeável à água, de modo que o líquido hipotônico que sai do túbulo distal continua hipotônico durante a descida para os ductos coletores, levando à eliminação de urina diluída. A secreção insuficiente de HAD (ver Capítulo 34) ou a deficiência de sua ação sobre os rins resulta em diabetes insípido, uma anormalidade pouco comum na qual os pacientes eliminam grandes volumes de urina diluída.

O **etanol** (ver Capítulo 50) inibe a secreção de HAD, causando uma diurese aquosa (possivelmente familiar a alguns de nossos leitores) como um tipo de diabetes insípido transitório. A **nicotina** aumenta a secreção de HAD (talvez contribuindo para o apelo por um charuto após o jantar?).

Vários fármacos inibem a ação do HAD: o **lítio** (usado em distúrbios psiquiátricos; ver Capítulo 48), a **demeclociclina** (uma tetraciclina usada não como antimicrobiano, mas para tratar secreção inadequada do hormônio antidiurético de tumores ou em outras condições), a **colchicina** (ver Capítulo 27) e os *alcaloides da vinca* (ver Capítulo 57). Recentemente, antagonistas mais específicos do HAD (p. ex., **conivaptana**, **tolvaptana**) foram introduzidos para o tratamento de hiponatremia. Qualquer um desses fármacos, administrado em excesso, pode causar formas adquiridas de

diabetes insípido *nefrogênico*, desencadeado por falha dos ductos coletores renais em responder ao HAD. O diabetes insípido nefrogênico também pode ser causado por distúrbios genéticos que afetam o receptor V_2 ou a aquaporina.

EQUILHBRIO ACIDOBБSICO

Os rins (juntamente com os pulmões; ver Capítulo 29) regulam a concentração de H^+ dos líquidos corporais. Pode ser eliminada urina ácida ou alcalina de acordo com a necessidade; o habitual é a necessidade de formar urina ácida de modo a eliminar os ácidos fosfórico e sulfúrico gerados durante o metabolismo dos ácidos nucleicos e aminoácidos contendo enxofre, consumidos na dieta. Assim, a insuficiência renal é comumente acompanhada de acidose metabólica. A alteração do pH da urina com a finalidade de alterar a eliminação de fármacos é mencionada a seguir.

Função tubular renal 

- Um filtrado glomerular sem proteínas entra pela cápsula de Bowman
- A Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral é o principal transportador ativo. Esta constrói os gradientes de Na^+ (baixas concentrações de Na^+ citoplasmático) para transportadores passivos nas membranas apicais, que facilitam a entrada de Na^+ (reabsorção) do líquido tubular a favor do gradiente de concentração e em troca de íons hidrogênio (H^+)
- No túbulo proximal são absorvidos 60 a 70% do Na^+ filtrado e mais de 90% do HCO_3^-
- A anidrase carbônica é fundamental para a reabsorção de $NaHCO_3$ no túbulo proximal e também para a acidificação da urina tubular distal
- O ramo ascendente espesso da alça de Henle é impermeável à água; nesse segmento, reabsorvem-se ativamente 20 a 30% do NaCl filtrado
- Os íons são reabsorvidos do líquido tubular por um cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ nas membranas apicais do ramo ascendente espesso
- O cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$ é inibido por diuréticos de alça
- O filtrado é diluído durante seu trânsito pelo ramo ascendente espesso à medida que os íons são reabsorvidos, de modo que é hipotônico quando sai
- O multiplicador de contracorrente tubular gera ativamente um gradiente de concentração – pequenas diferenças horizontais na concentração de soluto entre o líquido tubular e o interstício são multiplicadas verticalmente. Quanto mais profundo na medula, mais concentrado é o líquido intersticial
- A hipertonicidade medular é preservada passivamente por trocas em contracorrente nos *vasa recta*
- O cotransporte Na^+/Cl^- (inibido por diuréticos tiazídicos) reabsorve 5 a 10% do Na^+ filtrado no túbulo distal
- O K^+ é secretado no líquido tubular no nível do túbulo distal, dos túbulos coletores e ductos coletores

- Na ausência de HAD, o túbulo coletor e o ducto coletor têm baixa permeabilidade a sal e água. O HAD aumenta a permeabilidade à água
- O Na^+ é reabsorvido do ducto coletor através de canais de sódio epiteliais
- Estes canais de Na^+ epiteliais são ativados pela aldosterona e inibidos por **amilorida** e **triantereno**. O K^+ ou H^+ são secretados para o túbulo na troca por Na^+ nesta região distal.

EQUILHBRIO DO POTБSSIO

A concentração do K^+ extracelular – muito importante para a função de tecidos excitáveis (Capítulo 4) – é rigidamente controlada pela regulação da eliminação de K^+ pelo rim. A eliminação urinária de K^+ é correspondente à ingestão na dieta, em geral de aproximadamente 50 a 100 mmol em 24 h nos países ocidentais. Muitos diuréticos causam perda de K^+ (ver adiante).

Os íons potássio são transportados do líquido intersticial para as células do ducto coletor e do túbulo coletor pela Na^+/K^+-ATPase situada na membrana basolateral que está sob o controle de aldosterona (ver, p. 387), e escapam para o lúmen através de um canal iônico seletivo para o K^+. O Na^+ sai do líquido tubular através de canais de sódio na membrana apical a favor do gradiente eletroquímico gerado pela Na^+/K^+-ATPase; o resultado é uma diferença de potencial através das células (negativa no lúmen), aumentando a força propulsora para secreção de K^+ para o lúmen. Desse modo, a secreção de K^+ é acoplada à reabsorção de Na^+.

Consequentemente, o íon K^+ é perdido quando:

- Mais Na^+ chega ao ducto coletor, como ocorre com qualquer diurético que atue proximalmente ao ducto coletor
- A reabsorção de Na^+ no ducto coletor aumenta diretamente (p. ex., no hiperaldosteronismo).

Inversamente, o K^+ é retido quando:

- A reabsorção de Na^+ no ducto coletor diminui, por exemplo, pela **amilorida** ou o **triantereno**, que bloqueiam o canal de sódio nesta parte do néfron, ou pela **espironolactona** ou **eplerenona**, que antagonizam a aldosterona (ver adiante).

ELIMINAЗГO DE MOLЙCULAS ORGBNICAS

Há mecanismos distintos (ver Capítulo 10, Tabela 10.7) para secretar ânions e cátions orgânicos para o lúmen tubular proximal. Os ânions secretados incluem vários fármacos importantes, por exemplo, os *tiazídicos*, **furosemida**, **salicilatos** (ver Capítulo 27) e a maioria das *penicilinas* e *cefalosporinas* (ver Capítulo 52). Do mesmo modo, vários cátions orgânicos secretados são fármacos importantes, por exemplo, **triantereno**, **amilorida**, **atropina** (ver Capítulo 14), **morfina** (ver Capítulo 43) e **quinina** (ver Capítulo 55). Os mecanismos de transporte tanto de ânions como de cátions, como outros processos de transporte renal de íons, recebem energia indiretamente do transporte ativo do Na^+ e do K^+, sendo a energia derivada da Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral.

Os ânions orgânicos do líquido intersticial são trocados por α-cetoglutarato citoplasmático por intermédio de um antiporte (*i. e.*, um carreador que acopla a captura e liberação de α-cetoglutarato com a captura e liberação, na direção oposta, de um ânion orgânico diferente) na membrana basolateral. Além disso, eles se difundem passivamente para o lúmen tubular (ver Figura 30.3).

Os cátions orgânicos difundem-se do interstício para a célula, sendo, então, ativamente transportados para o lúmen tubular em troca de H^+.

PEPTHDIOS NATRIURЙTICOS

Os peptídios natriuréticos endógenos A, B e C (PNA, PNB e PNC; ver Capítulos 22 e 23) estão envolvidos na regulação da eliminação de Na^+. São liberados do coração em resposta ao estiramento (A e B), do endotélio (C) e do cérebro (B). Ativam a forma particulada da guanilato ciclase (ver Capítulo 3) e causam natriurese por efeitos hemodinâmicos renais (aumento da pressão capilar glomerular por dilatação das arteríolas aferentes e constrição das eferentes) e por ações tubulares diretas. As ações tubulares

incluem a inibição da reabsorção de Na^+ e água estimulada pela angiotensina II no túbulo contorcido proximal, além da ação do HAD na promoção de reabsorção de água no túbulo coletor.

Dentro do rim, o processamento pós-translacional do pró-hormônio PNA difere daquele em outros tecidos. Ele resulta em mais quatro aminoácidos adicionados à terminação amina do PNA e produz um peptídio correlato, a *urodilatina*, que promove eliminação de Na^+ por atuação sobre os receptores do peptídio natriurético A.

PROSTAGLANDINAS E FUNЗГO RENAL

As prostaglandinas (PG; ver Capítulo 18) geradas no rim influenciam as suas funções hemodinâmicas e excretoras. As principais prostaglandinas renais no homem são vasodilatadoras e natriuréticas, quais sejam, a PGE_2 na medula e a PGI_2 (prostaciclina) nos glomérulos. Os fatores que estimulam sua síntese incluem isquemia, angiotensina II, HAD e bradicinina.

A biossíntese de prostaglandinas é baixa em condições basais. No entanto, quando são liberados vasoconstritores (p. ex., angiotensina II, norepinefrina), a liberação local de PGE_2 e a PGI_2 compensa, preservando o fluxo sanguíneo renal por meio da sua ação vasodilatadora.

A influência das prostaglandinas renais sobre o balanço de sal e a hemodinâmica pode ser inferida a partir dos efeitos de anti-inflamatórios não esteroides (AINE, que inibem a produção de prostaglandinas mediante inibição da ciclo-oxigenase (COX); ver Capítulo 27). Os AINE têm pouco ou nenhum efeito sobre a função renal em pessoas sadias, mas previsivelmente causam insuficiência renal aguda em afecções clínicas nas quais o fluxo sanguíneo renal dependa da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Estas incluem cirrose hepática, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e contração do volume extracelular (ver Capítulo 58, Tabela 58.1). Os AINE aumentam a pressão arterial nos pacientes tratados de hipertensão por comprometerem a vasodilatação mediada por prostaglandina e a eliminação de sal. Eles exacerbam a retenção de sal e água em pacientes com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23), em parte pelo mesmo mecanismo direto.[4]

FБRMACOS QUE ATUAM SOBRE O RIM

DIURЙTICOS

Os diuréticos aumentam a eliminação de Na^+ e água. Diminuem a reabsorção de Na^+ e de um ânion acompanhante (em geral de Cl^-) do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundário ao aumento da eliminação de NaCl (natriurese). Isso pode ser obtido por:

- Ação direta sobre as células do néfron
- Indiretamente, por modificação do conteúdo do filtrado.

Dado que uma proporção muito grande do sal (NaCl) e da água que entra no túbulo via glomérulo é reabsorvida (ver Tabela 30.1), até uma pequena diminuição de reabsorção pode causar acentuado aumento da eliminação de Na^+. A Figura 30.4 mostra um diagrama resumido dos mecanismos e locais de ação de vários diuréticos; informações mais detalhadas sobre as diferentes classes de fármacos constam da Figura 30.5.

A maioria dos diuréticos com ação direta sobre as células do néfron atua a partir do interior do lúmen tubular e chega a seus locais de ação pelo fato de serem secretados para o túbulo proximal (com exceção da **espironolactona**).

Diurйticos que atuam diretamente sobre as cйlulas do nйfron

Os principais diuréticos terapeuticamente úteis atuam sobre:

- O ramo ascendente da alça de Henle
- O início do túbulo distal
- Os túbulos e ductos coletores.

Uma revisão mais detalhada de ações e usos clínicos dos diuréticos pode ser vista em Ellison e Subramanya (2015).

■ Diurйticos de alзa

Os diuréticos de alça (Figura 30.5B) são os mais potentes (a Figura 30.6 faz a comparação com um tiazídico), capazes de causar a eliminação de 15 a

25% do Na^+ filtrado. Sua ação costuma ser descrita – em uma frase que evoca um quadro um tanto desconfortável – como causadora de “fluxo urinário torrencial”. O principal exemplo é a **furosemida**; a **bumetanida** e a **torasemida** são agentes alternativos. Esses fármacos atuam sobre o ramo ascendente espesso, inibindo o transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ na membrana luminal, combinando-se com seu ponto de ligação para Cl^-.

As ações vasculares dos diuréticos de alça também não são inteiramente compreendidas. A administração intravenosa de furosemida a pacientes com edema pulmonar causado por insuficiência cardíaca aguda (ver Capítulo 23) provoca um efeito vasodilatador terapeuticamente útil, independente do início da diurese. Possíveis mecanismos invocados incluem diminuição da responsividade vascular a vasoconstritores como a angiotensina II e a norepinefrina; aumento da formação de prostaglandinas vasodilatadoras (ver anteriormente); diminuição da produção do hormônio natriurético endógeno semelhante à ouabaína (inibidor da Na^+/K^+-ATPase; ver Capítulo 22) e efeitos de abertura de canais de potássio em artérias de resistência (Ellison e Subramanya, 2015).

Os diuréticos de alça aumentam a oferta de Na^+ ao néfron distal, causando perda de H^+ e K^+. Considerando que ocorre perda urinária de Cl^-, mas não de HCO_3^-, a concentração plasmática de HCO_3^- aumenta quando o volume plasmático é reduzido – uma forma de alcalose metabólica, portanto, denominada “alcalose de contração”.

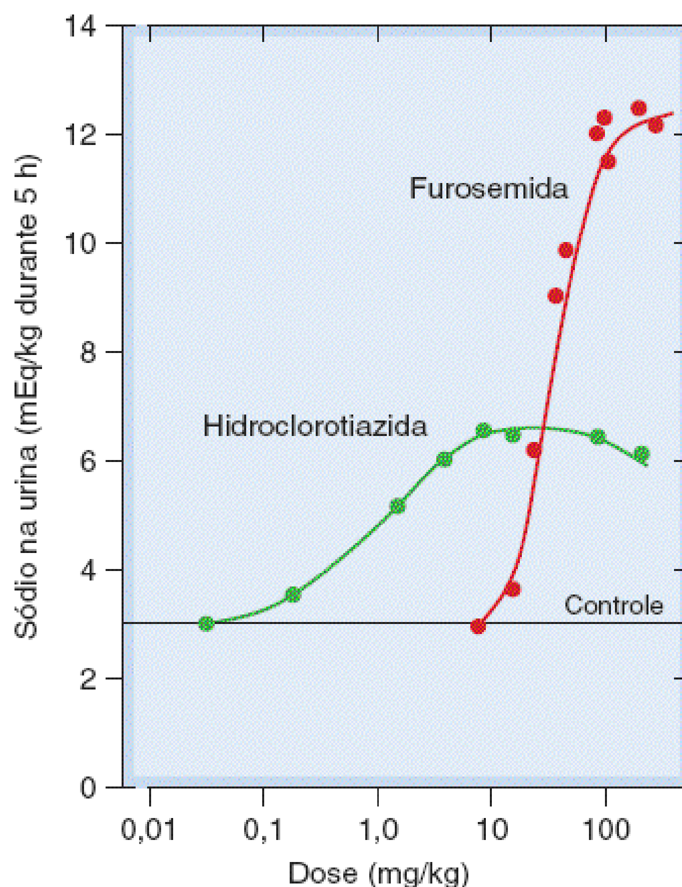


Figura 30.6 **Curvas de dose-resposta para furosemida e hidroclorotiazida, mostrando diferenças de potência e "teto" do efeito máximo.** Observe que estas doses não são usadas clinicamente. (Adaptada de Timmerman, R.J. *et al*., 1964. Curr. Ther. Res 6, 88.)

Os diuréticos de alça aumentam a eliminação de Ca^{2+} e Mg^{2+} e diminuem a eliminação de ácido úrico.

Aspectos farmacocinéticos

Os diuréticos de alça são absorvidos do trato gastrintestinal e geralmente são administrados por via oral. Também podem ser administrados IV em situações de urgência (p. ex., edema agudo de pulmão) ou quando a absorção intestinal estiver comprometida, como em casos de redução da perfusão intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica grave, que podem se tornar resistentes à ação de diuréticos administrados por via oral. Administrados VO atuam em 1 h; IV, produzem efeito máximo em 30 min. Os diuréticos de alça ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e

não passam diretamente ao filtrado glomerular. Chegam ao seu local de ação – a membrana luminal das células do ramo ascendente espesso – por serem secretados no túbulo contorcido proximal pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos; a fração assim secretada é eliminada na urina.

Na síndrome nefrótica[5] os diuréticos de alça ligam-se à albumina no líquido tubular e, consequentemente, não ficam disponíveis para atuar sobre o transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ – outra causa de resistência a diuréticos.

A fração do diurético não eliminada na urina é metabolizada, sobretudo, no fígado – a **bumetanida** pelas vias do citocromo P450, e a **furosemida** pela formação de glicuronídio. A meia-vida plasmática é de cerca de 90 min (mais longa na insuficiência renal), e a duração de ação de 3 a 6 h. Os usos clínicos dos diuréticos de alça são fornecidos no boxe clínico.

Efeitos adversos

São comuns os efeitos indesejáveis diretamente relacionados à ação renal dos diuréticos de alça.[6] Perdas excessivas de Na^+ e água, em especial em idosos, causam hipovolemia e hipotensão. A perda de potássio, resultando em K^+ baixo no plasma (hipopotassemia), e a alcalose metabólica também são comuns. A hipopotassemia aumenta os efeitos e a toxicidade de vários fármacos (p. ex., **digoxina**, e os antiarrítmicos tipo III, ver Capítulo 22), de modo que esta é potencialmente uma fonte importante de interação medicamentosa. Se necessário, a hipopotassemia pode ser evitada ou tratada pelo uso concomitante de diuréticos poupadores de K^+ (ver adiante) ou por reposição suplementar de potássio. Hipomagnesemia costuma ser menos vista, mas também pode ser clinicamente importante; a hiperuricemia é comum, podendo precipitar gota aguda (ver Capítulo 27). Diurese excessiva leva à redução da perfusão renal e a consequente comprometimento da função renal (um sinal precoce é a elevação da concentração de ureia no soro).

Não são frequentes os efeitos indesejáveis *não relacionados às ações renais* dos fármacos. A perda de audição relacionada à dose (composta pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos, como os antimicrobianos aminoglicosídios) pode resultar do transporte prejudicado do íon pela membrana basolateral da estria vascular na orelha interna. Ocorre somente em doses muito mais altas do que as em geral necessárias para produzir

diurese. Podem ocorrer reações adversas não relacionadas com o efeito farmacológico principal (p. ex., *rashes*, depressão da medula óssea).

Usos clínicos dos diuréticos de alça (p. ex., furosemida) 

- Os diuréticos de alça são usados (com cautela!), em combinação com restrição de sal na dieta e muitas vezes com outras classes de diuréticos, no tratamento de sobrecarga de sal e água associada a:
  - *Edema agudo de pulmão*
  - *Insuficiência cardíaca crônica*
  - *Cirrose hepática complicada por ascite*
  - *Síndrome nefrótica*
  - *Insuficiência renal*
- Tratamento de hipertensão complicada por comprometimento renal (os tiazídicos são preferidos, caso a função renal esteja preservada)
- Tratamento de hipercalcemia após reposição do volume plasmático usando solução intravenosa de NaCl.

■ Diuréticos que atuam no túbulo distal

Os diuréticos que atuam sobre o túbulo distal incluem tiazídicos (p. ex., **bendroflumetiazida, hidroclorotiazida**) e fármacos relacionados (p. ex., **clortalidona**, **indapamida** e **metolazona**; ver Figura 30.5C).

Os tiazídicos são menos potentes que os diuréticos de alça, pelo menos em termos de pico de crescimento da taxa de formação da urina, e são preferidos para tratar hipertensão não complicada (ver Capítulo 23). São mais tolerados que os diuréticos de alça e, em ensaios clínicos, demonstram reduzir os riscos de acidente vascular encefálico (AVE) e de infarto agudo do miocárdio (IAM) associados à hipertensão. No maior ensaio (ALLHAT, 2002), a clortalidona teve um desempenho tão bom quanto o de anti-hipertensivos mais modernos (um inibidor da enzima conversora de angiotensina [ECA] e um antagonista do cálcio, ver Capítulo 23). Ligam-se

ao ponto do Cl^- do sistema de cotransporte tubular distal de Na^+/Cl^-, inibindo sua ação e causando natriurese com perda de íons sódio e cloreto na urina. A contração do volume sanguíneo decorrente estimula a secreção de renina, levando à formação de angiotensina e à secreção de aldosterona (ver Capítulo 23, Figuras 23.4 e 23.9). Esse mecanismo homeostático limita o efeito dos diuréticos sobre a pressão arterial, resultando, *in vivo*, em uma relação dose-resposta hipotensiva com apenas um gradiente leve durante posologia crônica.

Os efeitos dos tiazídicos sobre o balanço de Na^+, K^+, H^+ e Mg^{2+} são qualitativamente semelhantes aos dos diuréticos de alça, mas de menor magnitude. Em contraste com os diuréticos de alça, entretanto, os tiazídicos reduzem a eliminação de Ca^{2+}, o que é possivelmente vantajoso em pacientes idosos com risco de osteoporose, favorecendo as tiazidas sobre os diuréticos de alça nesse cenário (Aung e Htay, 2011).

Embora os tiazídicos sejam diuréticos mais suaves que os diuréticos de alça quando usados isoladamente, a coadministração com diuréticos de alça tem efeito sinérgico, porque o diurético de alça oferece maior fração da carga filtrada de Na^+ ao local de ação do tiazídico no túbulo distal.

Os diuréticos tiazídicos têm ação vasodilatadora. Quando usados no tratamento de hipertensão (ver Capítulo 23), a queda inicial da pressão arterial decorre da diminuição do volume sanguíneo causada pela diurese, mas a vasodilatação contribui para a fase tardia.

Os diuréticos tiazídicos têm um efeito paradoxal no diabetes insípido, no qual *reduzem* o volume de urina por interferência na produção de líquido hipotônico no túbulo distal e a capacidade do rim de secretar urina hipotônica (*i. e.*, reduzem a depuração de água livre).

Aspectos farmacocinéticos

Os tiazídicos e fármacos relacionados são eficazes VO. Todos são eliminados na urina, principalmente, por secreção tubular, e competem com o ácido úrico para o transportador de ânions orgânicos (OAT; ver Capítulo 9). A bendroflumetiazida tem seu efeito máximo em cerca de 4 a 6 h, e a duração é de 8 a 12 h. A clortalidona tem duração de ação mais prolongada.

Os usos clínicos dos diuréticos tiazídicos são mencionados no boxe clínico.

Usos clínicos dos diuréticos tiazídicos (p. ex., bendroflumetiazida) 

- *Hipertensão*
- *Insuficiência cardíaca* leve (em geral, preferem-se diuréticos de alça)
- *Edema* resistente grave (**metolazona**, em especial, é usada juntamente com diuréticos de alça)
- Para prevenir formação recorrente de cálculos na *hipercalciúria idiopática*
- *Diabetes insípido nefrogênico*.

Efeitos adversos

Além do aumento na *frequência urinária*, o efeito indesejável mais comum dos tiazídicos, não obviamente relacionado à sua ação renal principal, é a *disfunção erétil*. Esta constatação adveio da análise de razões dadas pelos pacientes para suspenderem o tratamento cego no ensaio com hipertensão leve do Medical Research Council, no qual (para surpresa dos investigadores) a disfunção erétil foi substancialmente mais comum do que em homens alocados para os antagonistas β-adrenérgicos ou para o placebo. A disfunção erétil associada aos tiazídicos é reversível; é menos comum com doses baixas usadas na prática clínica, mas continua a ser um problema. A *perda de potássio* pode ser importante, assim como a perda de Mg^{2+}. A excreção do ácido úrico é reduzida, e pode ocorrer alcalose hipoclorêmica.

Presume-se que a *tolerância à glicose diminuída* (ver Capítulo 32), devido à inibição da secreção de insulina, possa ser resultante da ativação dos canais K_{ATP} nas células das ilhotas pancreáticas.[7] O **diazóxido**, um tiazídico não diurético, também ativa os canais K_{ATP}, causando vasodilatação e comprometimento da secreção de insulina. Diz-se que a **indapamida** reduz a pressão sanguínea com menos distúrbios metabólicos do que os fármacos correlatos, possivelmente por ser comercializada em uma dose equivalente mais baixa.

Hiponatremia é potencialmente grave, especialmente nos idosos. Hipopotassemia pode ser causa de interação medicamentosa adversa (ver

anteriormente em Diuréticos de alça) e pode precipitar encefalopatia em pacientes com hepatopatia grave.

Reações adversas não relacionadas com a farmacologia principal (p. ex., *rashes*, discrasias sanguíneas) são raras, mas podem ser graves.

■ Antagonistas da aldosterona

A **espironolactona** e a **eplerenona** (Weinberger, 2004) têm ação diurética limitada quando usadas isoladamente, porque a troca distal de Na^+/K^+ – local em que agem – é responsável pela reabsorção de apenas 2% do Na^+ filtrado. Elas têm, contudo, acentuados efeitos anti-hipertensivos (ver Capítulo 23), prolongam a sobrevida em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23) e podem impedir hipopotassemia quando combinadas a diuréticos de alça ou tiazídicos. Competem com a aldosterona por seus receptores intracelulares (ver Capítulo 34), inibindo, assim, a retenção de Na^+ e a secreção de K^+ em nível distal (ver Figura 30.5D).

Aspectos farmacocinéticos

A espironolactona é bem absorvida no intestino. Sua meia-vida plasmática é de apenas 10 min, mas seu metabólito ativo, **canrenona**, tem meia-vida plasmática de 16 h. A ação da espironolactona é amplamente atribuível à canrenona. Isso, além do lento *turnover* dos transportadores de membrana, resulta em um lento início de ação, que ocorre ao longo de vários dias. A eplerenona tem meia-vida de eliminação mais curta que a canrenona e não tem metabólitos ativos. É administrada por via oral 1 vez/dia.

Efeitos adversos

Os antagonistas da aldosterona predispõem à hiperpotassemia, que é potencialmente fatal. Não devem ser coprescritos suplementos de potássio, a não ser em circunstâncias especiais seguidas de monitoramento contínuo da creatinina e dos eletrólitos no plasma. Tal monitoramento é necessário também se esses fármacos forem usados para pacientes com comprometimento da função renal, especialmente se também forem prescritos outros fármacos que possam aumentar o potássio plasmático, tais como os *inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina*

(sartanas) (ver Capítulo 23) ou *antagonistas β-adrenérgicos* (ver Capítulo 15) – como costuma ocorrer para os pacientes com insuficiência cardíaca. É bem comum o desconforto gastrintestinal. As ações da espironolactona/canrenona sobre os receptores de progesterona e andrógenos em tecidos não renais podem causar ginecomastia, distúrbios menstruais e atrofia testicular. A eplerenona tem afinidade mais baixa por esses receptores, e são menos comuns os efeitos estrogênicos colaterais.

Os usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio são descritos no boxe clínico.

■ Triantereno e amilorida

Assim como os antagonistas da aldosterona, o **triantereno** e a **amilorida** têm eficácia apenas limitada como diuréticos, porque também atuam no néfron distal, onde ocorre apenas pequena fração de reabsorção de Na^+. Atuam sobre os túbulos coletores e ductos coletores, inibindo a reabsorção de Na^+ por bloqueio dos canais de sódio luminais (ver Capítulo 4), diminuindo, assim, indiretamente a eliminação de K^+ (ver Figura 30.5D).

Podem ser administrados juntamente com diuréticos de alça ou tiazídicos, com a finalidade de manter o balanço de potássio.

Usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, amilorida) 

- Juntamente com diuréticos perdedores de K^+ (*i. e.*, de alça ou tiazídicos) de modo a prevenir perda de K^+, em casos nos quais a hipopotassemia seja especialmente perigosa (p. ex., pacientes que necessitem de **digoxina** ou **amiodarona**; ver Capítulo 22)
- **Espironolactona** ou **eplerenona** usadas em:
  – *Insuficiência cardíaca*, para aumentar a sobrevida (ver Capítulo 22)
  – *Hiperaldosteronismo primário* (síndrome de Conn)
  – *Hipertensão essencial resistente* (em especial, hipertensão com renina baixa)
  – *Hiperaldosteronismo secundário* causado por cirrose hepática complicada por ascite.

Aspectos farmacocinéticos

O trianterено é bem absorvido no trato gastrintestinal. Seu início de ação é em 2 h, e sua duração de ação, de 12 a 16 h. É metabolizado, em parte, no fígado, e em parte eliminado inalterado na urina. A amilorida é menos bem absorvida e tem início de ação mais lento, com um pico em 6 h e uma duração de cerca de 24 h. A maior parte do fármaco é eliminada inalterada na urina.

Efeitos adversos

O principal efeito indesejável, a hiperpotassemia, está relacionado à ação farmacológica desses fármacos e pode ser perigoso, especialmente nos pacientes com comprometimento renal ou que estejam recebendo outros fármacos que possam aumentar o K^+ plasmático (ver anteriormente). Foram relatados distúrbios gastrintestinais, mas não são frequentes. São incomuns as reações idiossincráticas, como os *rashes* cutâneos.

■ Inibidores da anidrase carbфnica

Os *inibidores da anidrase carbônica* (ver Figura 30.5A) – por exemplo, **acetazolamida** – aumentam a eliminação de bicarbonato acompanhado de Na^+, K^+ e água, resultando em aumento do fluxo de urina alcalina e acidose metabólica. Esses agentes, embora já não usados como diuréticos, ainda são aplicados no tratamento de glaucoma para reduzir a formação de humor aquoso (ver Capítulo 14) e também em alguns tipos de epilepsia infantil (ver Capítulo 46), e para acelerar a aclimatação a altitudes elevadas.

A perda urinária de bicarbonato causa depleção do bicarbonato extracelular, e o efeito diurético dos inibidores da anidrase carbônica, consequentemente, é autolimitado. A acetazolamida é uma sulfonamida, podendo ocorrer efeitos indesejáveis como *rashes*, discrasias sanguíneas e nefrites intersticiais, como com outras sulfonamidas (ver Capítulo 52).

Diurйticos que atuam indiretamente por modificaзгo do conteъdo do filtrado

■ Diurйticos osmуticos

Os diuréticos osmóticos são substâncias farmacologicamente inertes (p. ex., **manitol**) filtradas no glomérulo, mas não reabsorvidas (ver Figura 30.4).[8] Seu principal efeito é exercido naquelas partes do néfron que são livremente permeáveis à água: o túbulo proximal, o ramo descendente da alça e (na presença de HAD; ver anteriormente) os túbulos coletores. A reabsorção passiva de água é reduzida pela presença de soluto não reabsorvível dentro do túbulo; consequentemente, um volume maior de líquido continua no túbulo proximal. Isso tem o efeito secundário de reduzir a reabsorção de Na^+.

Portanto, o principal efeito dos diuréticos osmóticos é aumentar a quantidade de água eliminada, com menor aumento da eliminação de Na^+. Eles são às vezes usados na insuficiência renal aguda, que pode ocorrer em virtude de hemorragia, traumatismo ou infecções sistêmicas. A taxa de filtração glomerular se reduz, e a absorção de NaCl e água no túbulo proximal se torna quase completa, de modo que partes mais distais do néfron virtualmente “secam” e cessam o fluxo urinário. As proteínas são depositadas nos túbulos e podem impedir o fluxo de líquido. Os diuréticos osmóticos (p. ex., **manitol** administrado por via intravenosa em uma dose de

12 a 15 g) podem limitar esses efeitos, pelo menos se fornecidos nos primeiros estágios, embora aumentem o volume intravascular e tragam o risco de insuficiência do ventrículo esquerdo.

Os diuréticos osmóticos também são utilizados como tratamento de emergência para aumento súbito da pressão intracraniana ou intraocular. Esse tratamento não se relaciona com o rim, em absoluto, porém se baseia no aumento da osmolaridade plasmática por solutos que não penetram no cérebro ou nos olhos, o que resulta no efluxo de água desses compartimentos.

Os efeitos adversos incluem expansão transitória do volume do líquido extracelular (com risco de causar insuficiência do ventrículo esquerdo) e hiponatremia. Podem ocorrer cefaleia, náuseas e vômitos.

FБRMACOS QUE ALTERAM O pH DA URINA

É possível, pelo uso de agentes farmacológicos, produzir valores de pH urinário que variem de aproximadamente 5 a 8,5.

Os inibidores da anidrase carbônica aumentam o pH da urina por bloqueio da reabsorção de bicarbonato (ver anteriormente). O **citrato** (administrado por via oral na forma de mistura de sais de sódio e de potássio) é metabolizado no ciclo de Krebs com geração de bicarbonato, que é eliminado, alcalinizando a urina. Isso pode ter alguns efeitos antibacterianos, bem como de melhora de disúria (sintoma comum de infecção urinária, consistindo em sensação de ardência ao urinar). Adicionalmente, parte do citrato é eliminada na urina como tal e inibe a formação de cálculos urinários. A alcalinização é importante para impedir a cristalização, na urina, de certos fármacos que são ácidos fracos com solubilidade aquosa limitada, como as *sulfonamidas* (ver Capítulo 52); diminui também a formação de cálculos de ácido úrico e de cálculos de cistina, favorecendo a forma aniônica carregada, que é mais hidrossolúvel (ver Capítulo 9).

A alcalinização da urina aumenta a eliminação de fármacos que são ácidos fracos (p. ex., salicilatos e alguns barbitúricos). O bicarbonato de sódio é eventualmente usado para o tratamento da superdosagem de salicilatos (ver Capítulo 10).

O pH da urina pode ser reduzido com **cloreto de amônio**, mas este é raramente, ou até mesmo nunca, usado clinicamente nos dias atuais.

Diuréticos 

- Elimina-se normalmente menos de 1% do Na^+
- Os diuréticos aumentam a eliminação de sal (NaCl ou $NaHCO_3$) e água
- Os diuréticos de alça, os tiazídicos e os diuréticos poupadores de K^+ são os principais fármacos terapêuticos
- Os diuréticos de alça (p. ex., **furosemida**) causam abundante produção de urina. Inibem o cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle. São usados no tratamento da insuficiência cardíaca e outras doenças complicadas por retenção de sal e água. Hipovolemia e hipopotassemia são importantes efeitos indesejáveis
- As tiazidas (p. ex., **bendroflumetiazida**) têm um efeito diurético menor do que os diuréticos de alça. Inibem o cotransportador Na^+/C^- no túbulo contorcido distal. São usadas no tratamento da hipertensão, trabalhando em parte por meio de uma ação vasodilatadora indireta. A disfunção erétil é um efeito adverso importante. Hipopotassemia e outros efeitos metabólicos (p. ex., hiperuricemia, hiperglicemia) podem ocorrer, especialmente com altas doses
- Os diuréticos poupadores de potássio:
  - Atuam no néfron distal e túbulos coletores; são diuréticos fracos, mas eficazes em algumas formas de hipertensão e insuficiência cardíaca, e podem impedir a hipopotassemia causada por diuréticos de alça e tiazídicos
  - A canrenona, o metabólito ativo da **espironolactona** e da **eplerenona**, compete com a aldosterona pelo seu receptor
  - A **amilorida** e o **triantereno** atuam bloqueando os canais de sódio controlados pelo mediador proteico a aldosterona.

FБRMACOS QUE ALTERAM A ELIMINAЗГO DE MOLЙCULAS ORGБNICAS

O metabolismo e a eliminação de ácido úrico são relevantes no tratamento e na prevenção da gota (ver Capítulo 27); apenas alguns aspectos de sua eliminação são aqui considerados. A concentração normal de urato no plasma é de aproximadamente 0,24 mmol/ℓ. Concentrações mais altas predispõem ao desenvolvimento de gota (ver Capítulo 27).

O ácido úrico é derivado do catabolismo das purinas e está presente, no plasma, principalmente na forma de urato ionizado. Em humanos, passa livremente para o filtrado glomerular, e a maior parte é então reabsorvida no túbulo proximal, enquanto uma pequena quantidade é secretada para o túbulo pelo mecanismo de secreção de ânions. O resultado final é a eliminação de aproximadamente 8 a 12% do urato filtrado. O mecanismo secretor, em geral, é inibido por baixas dosagens de fármacos que afetam o transporte de ácido úrico (ver adiante), enquanto são necessárias doses mais altas para bloquear a reabsorção. Tais fármacos, portanto, tendem a causar retenção de ácido úrico em doses baixas, enquanto promovem sua eliminação em dosagens mais altas. Os fármacos que aumentam a eliminação de uratos (*agentes uricosúricos*, como a **probenecida** e a **sulfimpirazona**) podem ser úteis em tais pacientes, embora tenham sido amplamente suplantados pelo **alopurinol**, que inibe a síntese de uratos (ver Capítulo 27).

A probenecida inibe o transportador de ânions responsável pela reabsorção de uratos no túbulo proximal e aumenta sua excreção. Esse fármaco apresenta efeito oposto sobre a penicilina, isto é, inibe a secreção desta última nos túbulos e eleva sua concentração plasmática. Quando administrada por via oral, a probenecida é bem absorvida no trato gastrintestinal; suas concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em aproximadamente 3 h. Cerca de 90% do fármaco ligam-se à albumina plasmática. A fração livre passa para o filtrado glomerular, porém uma quantidade adicional é ativamente secretada no túbulo proximal, de onde pode sair em difusão retrógrada em função de sua alta lipossolubilidade (ver também o Capítulo 10). A sulfimpirazona age de maneira semelhante.

O principal efeito dos fármacos uricosúricos consiste no bloqueio da reabsorção de uratos e redução da sua concentração plasmática. Tanto a

probenecida como a sulfimpirazona inibem a secreção e a reabsorção de uratos, e, quando administradas em doses subterapêuticas, podem de fato aumentar as concentrações plasmáticas de uratos.

FБRMACOS USADOS NA INSUFICIKNCIA RENAL

Muitos dos fármacos usados na insuficiência renal crônica (p. ex., anti-hipertensivos, preparações de vitamina D e **epoetina**) são discutidos em outros capítulos. Os distúrbios eletrolíticos são particularmente importantes na insuficiência renal, destacando-se *hiperfosfatemia* e *hiperpotassemia*, os quais podem requerer tratamento farmacológico.

HIPERFOSFATEMIA

O metabolismo do fosfato está estreitamente ligado ao do cálcio e é discutido no Capítulo 37.

O antiácido **hidróxido de alumínio** (ver Capítulo 31) liga-se ao fosfato no trato gastrintestinal, reduzindo sua absorção, mas pode aumentar o alumínio no plasma em pacientes submetidos à diálise.[9] Os agentes ligantes de fosfato à base de cálcio (p. ex., carbonato de cálcio) são amplamente usados para tratar a hiperfosfatemia. Estão contraindicados na hipercalcemia ou na hipercalciúria, mas, até recentemente, acreditava-se que fossem em geral seguros. No entanto, os sais de cálcio podem predispor à calcificação tecidual (inclusive das paredes arteriais), e os ligantes de fosfato contendo cálcio podem realmente contribuir para as taxas de morte muito altas por doença cardiovascular em pacientes submetidos à diálise.

Uma resina trocadora de ânions, o **sevelâmer**, reduz o fosfato plasmático e apresenta menos possibilidade de causar calcificação arterial do que o carbonato de cálcio (Tonelli *et al*., 2010). O sevelâmer não é absorvido e tem o efeito adicional de reduzir o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. É administrado em doses de 1,6 a 2,4 g VO 3 vezes/dia com as refeições. Seus efeitos adversos são perturbações gastrintestinais e está contraindicado em obstrução intestinal.

HIPERPOTASSEMIA

A hiperpotassemia profunda coloca a vida em risco. A toxicidade cardíaca é neutralizada pela administração de gliconato de cálcio intravenoso (ver Tabela 22.1) e por medidas que desloquem o K^+ para o compartimento intracelular, por exemplo, glicose mais insulina (ver Capítulo 32). O **salbutamol** administrado intravenosamente ou por inalação também causa captação celular de K^+ e é usado para essa indicação (p. ex., Murdoch *et al*., 1991); atua de maneira sinérgica com a insulina. O bicarbonato de sódio intravenoso também costuma ser recomendado e movimenta potássio para dentro das células na troca por prótons intracelulares que emergem para tamponar o líquido extracelular. A remoção do potássio em excesso do organismo pode ser obtida por resinas trocadoras de cátions como o **poliestirenossulfonato de sódio** ou **de cálcio** administrado por via oral (em combinação com **sorbitol** para prevenir constipação intestinal) ou como enema. Em geral, a diálise faz-se necessária.

FБRMACOS USADOS EM DISTЪRBIOS DO TRATO URINБRIO

A enurese (incontinência urinária noturna) é normal em crianças bem pequenas e persiste em cerca de 5% das crianças com 10 anos de idade. A enurese noturna em crianças com 10 anos de idade ou mais pode justificar o tratamento com **desmopressina** (um análogo do hormônio antidiurético, administrado por via oral ou em *spray* nasal no tratamento do diabetes insípido causado pela deficiência de ADH secundária a doença da hipófise posterior, ver Capítulo 34), combinada com a restrição da ingestão de líquidos à noite.

Os distúrbios da micção também são frequentes nos adultos. Os sintomas de hiperplasia benigna da próstata podem ser melhorados por antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos, por exemplo, a **doxazosina** ou a **tansulosina** (ver Capítulo 15) ou por um inibidor da síntese de andrógenos, como a **finasterida** (ver Capítulo 36).

Os antagonistas de receptores muscarínicos (ver Capítulo 14), como **oxibutinina**, são usados para a instabilidade neurogênica do músculo detrusor ("bexiga hiperativa"), mas a dose é limitada pelos efeitos adversos.

Um agonista β_3 seletivo (**mirabegrona**) também está autorizado para essa indicação (ver Capítulo 15), mas pode causar taquicardia e fibrilação atrial.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Aspectos fisiológicos

Agre, P., 2004. Aquaporin water channels (Nobel lecture). Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 43, 4278–4290.

Gamba, G., 2015. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. Physiol. Rev. 85, 423–493. (*Revisão abrangente desta família: alguns desses cotransportadores são alvos para diuréticos de alça e diuréticos do tipo tiazídico, sendo que as mutações inativadoras de três membros desta família provocam as síndromes de Bartter, Gitelman e Anderman*)

Greger, R., 2000. Physiology of sodium transport. Am. J. Med. Sci. 319, 51–62. (*Artigo excepcional. Trata não apenas do transporte do* Na^+*, mas também, de modo breve, do transporte de* K^+*,* H^+*,* Cl^-*,* HCO^{3-}*,* Ca^{2+}*,* Mg^{2+} *e de algumas substâncias orgânicas em cada uma das partes principais do néfron. Discute os fatores reguladores, os aspectos fisiopatológicos e os princípios farmacológicos*)

Nigam, S.K., Bush, K.T., Martovetsky, G., 2016. The organic anion transporter (oat) family: a systems biology perspective. Physiol. Rev. 95, 83–123. (*A subfamília transportadora de ânions orgânicos (OAT) tem recebido muita atenção devido ao seu papel no manejo de fármacos comuns, incluindo antibióticos, antivirais, diuréticos e fármacos anti-inflamatórios não esteroides, além de toxinas, vitaminas e flavonoides*)

Fármacos e aspectos terapêuticos

Diuréticos

Aung, K., Htay, T., 2011. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Cochrane Database Syst. Rev. (10), CD005185, doi:10.1002/14651858.CD005185.pub2.

Ellison, D.H., Subramanya, A.R., 2015. Clinical use of diuretics. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J.Remuzzi, G. (Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.

Shankar, S.S., Brater, D.C., 2003. Loop diuretics: from the Na–K–2Cl transporter to clinical use. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 284, F11–F21. (*Revisa a farmacocinética e a farmacodinâmica dos diuréticos de alça em pacientes sadios e naqueles com distúrbios edematosos*)

Weinberger, M.H., 2004. Eplerenone – a new selective aldosterone receptor antagonist. Drugs Today 40, 481–485. (*Revisão*)

Ca^{2+}/PO^{4-} (ver também o tópico Diuréticos, anteriormente)

Tonelli, M., Pannu, N., Manns, B., 2010. Drug therapy: oral phosphate binders in patients with kidney failure. N. Engl. J. Med. 362, 1312–1324.

Vervloet, M., Cozzolino, M., 2017. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? Kidney Int. 91, 808–817. (*Complexidade devido a diferentes tipos de calcificação vascular em pacientes com doença renal crônica, com diferentes implicações com relação ao risco vascular*)

Anti-hipertensivos e proteção renal

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288, 2981–2997. (*Ensaio de fôlego; ver também o editorial de Appel, L. J.:* "*The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension" JAMA 288: 3039-3042*)

Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A.W., et al., 2005. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J. Clin. Invest. 115, 1651–1658. (*Estudos com micropunções realizados em camundongos "Knock-out" mostraram que o aumento do transporte passivo de* Ca^{2+} *no túbulo proximal, e não do transporte ativo de* Ca^{2+} *no túbulo contorcido distal, explica a hipocalciúria induzida pelos tiazídicos*)

Distúrbios dos íons sódio e potássio

Coca, S.G., Perazella, M.A., Buller, G.K., 2005. The cardiovascular implications of hypokalemia. Am. J. Kidney Dis. 45, 233–247. (*Esta revisão enfoca os benefícios relativos da modulação do balanço do potássio versus os efeitos não renais do bloqueio da aldosterona*)

Murdoch, I.A., Dos Anjos, R., Haycock, G.B., 1991. Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. Arch. Dis. Child. 66, 527–528. (*Primeira descrição desse recurso em crianças*)

Uso de fármacos em doenças renais

Golper, T.A., Udy, A.A., Lipman, J., 2015. Drug dosing in acute kidney injury. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J.Remuzzi, G. (Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.

Olyaei, A.J., Foster, T.A., Lermer, E.V., 2015. Drug dosing in chronic kidney disease. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J.Remuzzi, G. (Eds.), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.

[1] A reação é reversível, e a enzima (como qualquer catalisador) não altera o equilíbrio, apenas acelera a velocidade da reação. As concentrações dentro da célula são tamanhas que o dióxido de carbono se combina com água para produzir ácido carbônico: a mesma enzima (anidrase carbônica) também catalisa esta reação (ver Figura 30.5A).

[2] Estes números são para humanos; algumas espécies, em especial o rato do deserto, podem sair-se muito melhor, com osmolalidades da urina de até 5.000 mosmol/kg.

[3] Um mecanismo distinto da regulação da transcrição gênica, que é o mecanismo normal de transdução para hormônios esteroides (ver Capítulo 3).

[4] Além disso, os AINE tornam menos eficazes muitos dos diuréticos usados no tratamento de insuficiência cardíaca, por competirem com eles pelo mecanismo de transporte de ânions orgânicos (OAT; do inglês, *organic anion transport*), mencionado anteriormente; os diuréticos de alça e os tiazídicos atuam a partir do lúmen, inibindo os mecanismos de trocas – ver adiante neste capítulo –, de modo que o bloqueio de sua secreção para o lúmen reduz sua eficácia por redução de sua concentração em seus locais de ação.

[5] Várias doenças que lesam os glomérulos renais comprometem sua capacidade de reter a albumina plasmática, causando perda maciça de albumina na urina e redução da concentração de albumina no plasma, o que, por sua vez, pode causar edema periférico. Essa constelação é denominada síndrome nefrótica.

[6] Tais efeitos indesejáveis são representados de forma extrema na síndrome de Bartter tipo 1, um raro distúrbio genético de perda de função do transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, cujas características incluem poli-hidrâmnio – causado por poliúria fetal – e, no pós-natal, perda renal de sal, pressão arterial baixa, alcalose metabólica hipopotassêmica e hipercalciúria.

[7] O grupo de fármacos sulfonilureias, quimicamente relacionadas aos tiazídicos e utilizadas para o tratamento do diabetes melito (ver Capítulo 32),

atua de maneira oposta, fechando os canais de K_{ATP} e aumentando a secreção de insulina.

[8] Na hiperglicemia a glicose atua como diurético osmótico, uma vez que o nível de glicose no sangue excede o limiar renal de reabsorção (em geral, cerca de 12 mmol/ℓ), sendo responsável pelo sintoma cardinal de poliúria no diabetes melito; ver Capítulo 32.

[9] Antes de Kerr identificar a causa em Newcastle, o uso de alúmen (sulfato duplo de alumínio e potássio) para purificar o suprimento municipal de água causou uma terrível condição neurodegenerativa, intratável, denominada “demência da diálise”, e também uma forma de doença óssea refratária e particularmente dolorosa.

Trato Gastrintestinal 31

CONSIDERA3XES GERAIS

Além de ter como função principal a digestão e a absorção de alimentos, o trato gastrintestinal (GI) é um dos principais sistemas endócrinos do corpo e tem a própria rede neuronal integradora, o sistema nervoso entérico (ver Capítulo 13) que contém quase a mesma quantidade de neurônios que a medula espinal. É o local de muitas patologias comuns, variando desde uma simples dispepsia até complexas afecções autoimunes, como a doença de Crohn. Ademais, os medicamentos para tratar os distúrbios GI compreendem cerca de 8% de todas as prescrições. Neste capítulo, será feita uma breve revisão do controle fisiológico da função GI, além da discussão sobre as características farmacológicas dos medicamentos que afetam secreção e motilidade gástricas e daqueles usados no tratamento da inflamação intestinal.

INERVA3ГO E HORMANIOS DO TRATO GASTRINTESTINAL

Os vasos sanguíneos e as glândulas (exócrinas, endócrinas e parácrinas) do trato GI estão sob duplo controle: neuronal e hormonal.

CONTROLE NEURONAL

Há dois plexos intramurais principais no trato: o primeiro é o *plexo mioentérico* (*plexo de Auerbach*), entre a camada muscular mais externa, longitudinal, e a camada média, circular. O segundo é o *plexo submucoso* (*plexo de Meissner*), no lado luminal da camada muscular circular. Esses plexos são interconectados, e suas células ganglionares recebem fibras parassimpáticas pré-ganglionares do nervo vago, que são principalmente colinérgicas e excitatórias, embora algumas sejam inibitórias. As fibras simpáticas que chegam são, em sua maior parte, pós-ganglionares; além de inervar os vasos sanguíneos, o músculo liso e algumas células glandulares diretamente, algumas delas terminam nesses plexos, onde inibem a secreção de acetilcolina (ACh) (ver Capítulo 13).

Os neurônios no interior dos plexos constituem o *sistema nervoso entérico* e secretam não somente ACh e norepinefrina, mas também 5-hidroxitriptamina (5-HT), purinas, óxido nítrico e uma variedade de peptídios farmacologicamente ativos (ver Capítulos 13 a 21). O plexo entérico contém também neurônios sensitivos, que respondem a estímulos mecânicos e químicos.

CONTROLE HORMONAL

Os hormônios do trato GI incluem secreções endócrinas e parácrinas. As endócrinas (*i. e.*, substâncias liberadas na corrente sanguínea) são, principalmente, peptídios sintetizados por células endócrinas na mucosa. Exemplos importantes incluem a *gastrina* e a *colecistocinina*. As parácrinas englobam muitos peptídios reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a parede do trato. Esses hormônios atuam sobre células próximas, e, no estômago, o mais importante é a *histamina*. Alguns deles também funcionam como neurotransmissores.

Os fármacos administrados por via oral são obviamente absorvidos durante a sua passagem pelo trato GI (ver Capítulo 9). Outras funções do trato GI que são importantes do ponto de vista de intervenção farmacológica são:

- Secreção gástrica
- Vômitos (êmese) e náuseas
- Motilidade intestinal e eliminação das fezes

- Formação e eliminação da bile.

SECREЗГO GБSTRICA

O estômago secreta cerca de 2,5 ℓ de suco gástrico por dia. Os principais componentes exócrinos são: pró-enzimas, como a *pró-renina*, o *pepsinogênio* (elaborados pelas células principais ou pépticas) e o *ácido clorídrico* (HCl), e *fator intrínseco* (ver Capítulo 26), secretado pelas *células parietais* ou *oxínticas*. A produção de ácido é importante para promoção da digestão proteolítica dos alimentos, absorção do ferro e eliminação de patógenos. As células secretoras de muco são abundantes na mucosa gástrica; assim, os íons bicarbonato são secretados e ficam presos no muco, criando uma barreira protetora como um gel, que mantém a superfície da mucosa em um pH de 6 a 7 em face de um ambiente muito mais ácido (pH 1 a 2) no lúmen. Porém, o álcool e a bile podem romper essa camada protetora. Então, a secreção de muco e bicarbonato é estimulada por prostaglandinas (PG) “citoprotetoras” produzidas localmente.

Considera-se que desequilíbrios desses mecanismos secretores e protetores estejam envolvidos na patogênese da *úlcera péptica* e em outros tipos de comprometimento gástrico, como a doen*ça do refluxo gastresofágico* (DRGE) e lesões causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE).

REGULAЗГO DA SECREЗГO DE БCIDO PELAS CЙLULAS PARIETAIS

Os distúrbios da secreção de ácido são importantes na patogênese da úlcera péptica e constituem um alvo particular para a ação de fármacos. A secreção das células parietais é uma solução isotônica de HCl (150 mmol/ℓ) com pH abaixo de 1, sendo a concentração de íons hidrogênio mais de 1 milhão de vezes mais alta que no plasma. Para produzi-la, o Cl^- é transportado ativamente para canalículos nas células que se comunicam com o lúmen das glândulas gástricas e, desse modo, com o próprio estômago. Isso é acompanhado pela secreção de K^+, que é então trocado por H^+ do interior da célula por uma K^+-H^+-ATPase (a “bomba de prótons”, Figura 31.1). Dentro da célula, a anidrase carbônica catalisa a combinação de dióxido de carbono

e água para produzir ácido carbônico, que se dissocia dando origem a íons H^+ e bicarbonato. Este último é trocado, através da membrana basal da célula parietal, por Cl^-. Os principais mediadores que controlam direta ou indiretamente o ácido produzido pelas células parietais são:

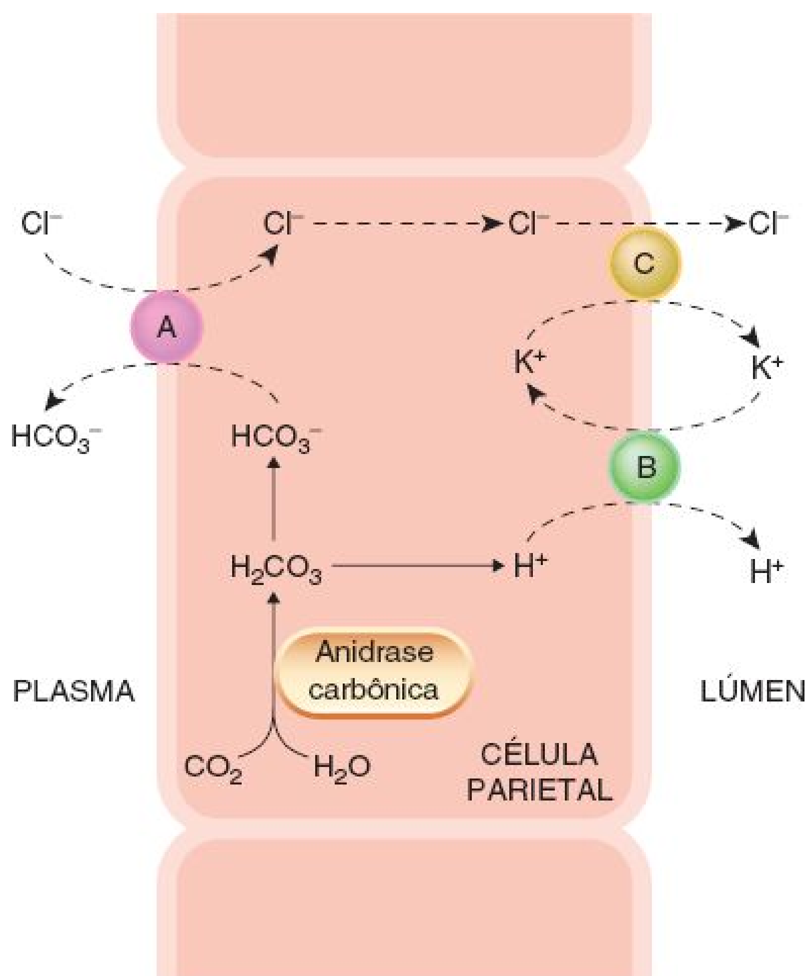


Figura 31.1 **Ilustração esquemática da secreção do ácido clorídrico pela célula parietal gástrica.** A secreção envolve uma bomba de prótons (*B*), que é uma H^+/K^+-ATPase; um carregador (*C*) de simporte para K^+ e Cl^-; e um antiporte (*A*), que troca Cl^- e HCO_3^-. Um antiporte Na^+/H^+ adicional situado na interface com o plasma também pode ter participação (não mostrado).

- Histamina (hormônio local estimulador)
- Gastrina (hormônio peptídico estimulador)
- ACh (neurotransmissor estimulador)

- PGE_2 e I_2 (hormônios locais que inibem a secreção de ácido)
- Somatostatina (SST) (hormônio peptídico inibidor).

Histamina

A histamina é discutida no Capítulo 18; por isso, somente os aspectos de sua farmacologia mais relevantes para a secreção gástrica serão tratados nesta parte. As células neuroendócrinas são abundantes no estômago, e o tipo dominante é o das *células enterocromafim-símiles* (ECS). Trata-se de células contendo histamina semelhantes aos mastócitos, que se localizam próximo às células parietais. Elas proporcionam uma liberação basal constante de histamina, que ainda é aumentada pela gastrina e ACh. A histamina atua como parácrina nos receptores H_2 das células parietais, aumentando o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. Essas células respondem a concentrações de histamina que estejam abaixo do limiar necessário para ativação dos receptores H_2 vasculares.

Gastrina

A gastrina é um polipeptídio de 34 resíduos, mas também existe em formas menores. É sintetizada pelas células G no antro gástrico e é secretada no sangue portal, agindo como um hormônio circulante. Sua principal ação é a estimulação da secreção de ácido pelas células ECS por meio da sua ação nos receptores de gastrina/colecistocinina $(CCK)_2$,[1] que aumentam o Ca^{2+} intracelular. Os receptores de gastrina também são encontrados em células parietais, mas sua significância no controle da secreção fisiológica é controversa. Os receptores CCK_2 são bloqueados por fármacos experimentais, como a **netazepida** e a **proglumida** (Figura 31.2), mas nenhum desses agentes conseguiu aprovação clínica.

A gastrina estimula também a síntese de histamina pelas células ECS e aumenta, indiretamente, a secreção de pepsinogênio, além de estimular o fluxo sanguíneo e intensificar a motilidade gástrica. A liberação de gastrina é controlada tanto por transmissores neuronais quanto por mediadores veiculados pelo sangue, bem como pela química do conteúdo gástrico. Aminoácidos e pequenos peptídios estimulam diretamente as células

secretoras de gastrina, assim como o leite e soluções de sais de cálcio, o que explica por que é inadequado usar substâncias contendo sais de cálcio como antiácidos.

Acetilcolina

A acetilcolina é liberada (juntamente com uma bateria de outros neurotransmissores e peptídios) de neurônios colinérgicos pós-ganglionares. Ela estimula receptores M_3 muscarínicos específicos na superfície das células parietais (ver Capítulo 14), elevando, assim, o Ca^{2+} intracelular e estimulando a secreção de ácido. Também apresenta efeitos complexos em outros tipos celulares; por meio da inibição da liberação da SST das células D, potencializa sua ação sobre a secreção de ácido pelas células parietais.

Prostaglandinas

A maioria das células do trato GI produz PG (ver Capítulo 18), sendo as mais importantes a PGE_2 e a $PGEI_2$. As PG exercem efeitos "citoprotetores" em muitos aspectos da função gástrica, incluindo: aumento da secreção de bicarbonato (receptores $EP_{1/2}$); aumento da liberação de mucina protetora (receptores EP_4); redução da produção de ácido gástrico, provavelmente por ação sobre os receptores $EP_{2/3}$ nas células ECS; e prevenção da vasoconstrição e, portanto, do dano à mucosa, que ocorre após estímulo agressivo. Essa ação provavelmente é mediada pelos receptores $EP_{2/4}$. O **misoprostol** (ver adiante) é uma PG sintética que provavelmente explora muitas dessas ações para manifestar seus efeitos terapêuticos.

Somatostatina

Este hormônio peptídico é liberado pelas células D em muitas regiões dentro do estômago. Mediante atuação no receptor 2 de somatostatina $(SST)_2$, exerce efeitos inibitórios parácrinos sobre a liberação de gastrina pelas células G e sobre a liberação de histamina pelas células ECS, assim como diretamente sobre a produção de ácido pelas células parietais.

COORDENAЗГO DOS FATORES QUE REGULAM A SECREЗГO БCIDA

A regulação da célula parietal é complexa, e muitos hormônios locais provavelmente desempenham um papel no "ajuste fino" da resposta secretória. O modelo mais aceito atualmente é que o *eixo gastrina-ECS-célula parietal* é o mecanismo dominante para o controle da secreção de ácido. De acordo com essa ideia (ver Figura 31.2), que é apoiada pela maioria dos estudos feitos em camundongos transgênicos *nocaute*, a etapa inicial para o controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. Ela atua por meio do seu receptor CCK_2 nas células ECS, promovendo liberação de histamina, e pode também ter um efeito secundário sobre as próprias células parietais, embora essa hipótese esteja em discussão. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais aumentando o cAMP e ativando a secreção de prótons, como descrito anteriormente.

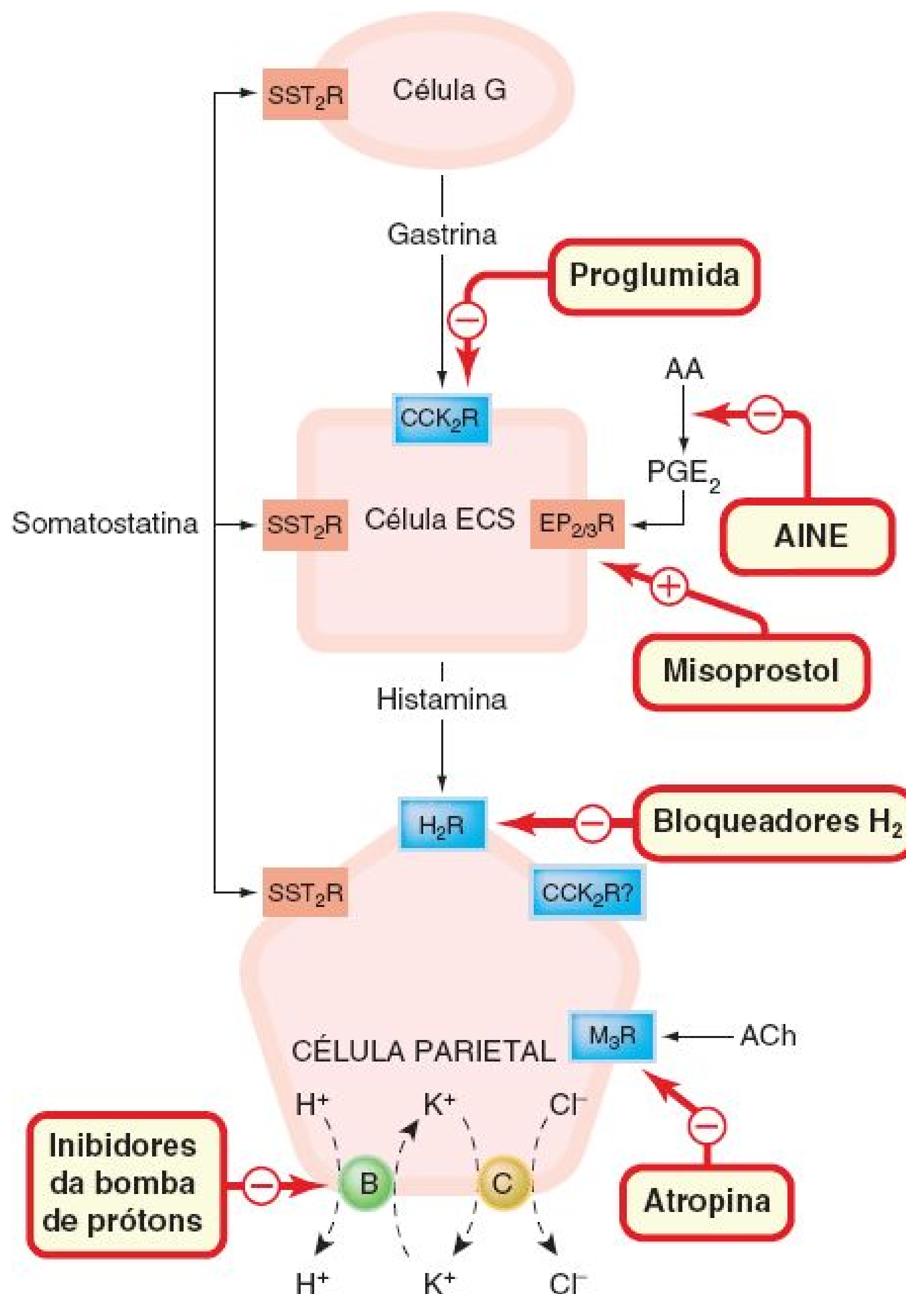


Figura 31.2 **Diagrama esquemático mostrando a regulação de uma célula parietal gástrica secretora de ácido, ilustrando o local de ação de fármacos que influenciam a secreção ácida.** A etapa inicial do controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. Ela atua por meio do seu receptor de gastrina/colecistocinina (CCK_2), presente nas células enterocromafim-símiles (ECS), evocando liberação de histamina, e pode também apresentar um efeito secundário direto sobre as próprias células parietais, embora esse fato não esteja esclarecido. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais, elevando o monofosfato de adenosina

cíclico (cAMP), o qual ativa a secreção de ácido pela bomba de prótons. A estimulação vagal direta também provoca a secreção de ácido, e a acetilcolina (ACh) liberada estimula diretamente os receptores M_3 nas células parietais. A influência da somatostatina (SST) nas células G, nas células ECS e nas células parietais é inibitória. As prostaglandinas (PG) locais (ou terapeuticamente administradas) exercem efeitos inibitórios predominantemente sobre a função das células ECS. Receptores representados em *vermelho* têm efeitos inibitórios na secreção celular, enquanto aqueles em *azul* estimulam a secreção celular. *AA*, ácido araquidônico; *ACh*, acetilcolina; *AINE*, anti-inflamatórios não esteroidais; *B*, bomba de prótons (H^+-K^+-ATPase); *C*, carreador simporte de K^+ e Cl^-; CCK_2R, receptor de gastrina/colecistocinina; $EP_{2/3}R$, receptores 2 e 3 de prostaglandinas; H_2R, receptor H_2 da histamina; M_3R, receptor M_3 da acetilcolina; PGE_2, prostaglandina E_2; SST_2R, receptor tipo 2 da somatostatina.

A estimulação vagal direta também pode provocar secreção de ácido (o que fundamenta as “úlceras de estresse”) com a liberação de ACh, que estimula diretamente os receptores M_3 presentes nas células parietais. A SST provavelmente exerce sua influência inibitória tônica sobre as células G, as ECS e as células parietais. As PG locais (ou administradas exogenamente) atuam em receptores $EP_{2/3}$, exercendo efeito inibitório predominantemente sobre a função das células ECS.

Esse sistema de controle é claramente complexo, mas a exposição prolongada dos tecidos ao excesso de secreção gástrica é perigosa e deve ser escrupulosamente regulada (Schubert e Peura, 2008).

Secreção de ácido gástrico, muco e bicarbonato 

O controle do trato GI é feito por intermédio de mecanismos neuronais e humorais.

- O ácido é secretado das células parietais gástricas por uma bomba de prótons (K^+/H^+-ATPase)
- Os três secretagogos endógenos para ácido são histamina, acetilcolina e gastrina
- As prostaglandinas E2 e I2 inibem a secreção de ácido, estimulam a secreção de muco e de bicarbonato e dilatam os vasos sanguíneos da mucosa
- A somatostatina inibe todas as fases de ativação das células parietais.

A gênese de úlceras pépticas envolve:

- Infecção da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*
- Desequilíbrio entre os agentes que provocam dano da mucosa (ácido, pepsina) e os que a protegem (muco, bicarbonato, prostaglandinas E2 e I2, e óxido nítrico).

FБRMACOS USADOS PARA INIBIR OU NEUTRALIZAR A SECREЗГO DE БCIDO GБSTRICO

As principais indicações clínicas para reduzir a secreção de ácido são a *ulceração péptica* (duodenal e gástrica), a *DRGE* (na qual a secreção gástrica causa lesão no esôfago) e a *síndrome de Zollinger-Ellison* (uma rara afecção hipersecretora causada por um tumor secretor de gastrina). Se não for tratada, a DRGE pode causar displasia no epitélio esofágico, que pode progredir para uma afecção pré-cancerosa potencialmente perigosa denominada *esôfago de Barrett*.

As razões pelas quais as úlceras pépticas se desenvolvem ainda não estão completamente esclarecidas, embora a infecção da mucosa do estômago pelo *Helicobacter pylori*[2]– um bacilo gram-negativo que causa gastrite crônica – agora seja considerada a principal causa (especialmente da úlcera duodenal) e é a que fornece o fundamento teórico usual para a terapia. O tratamento da infecção por *H. pylori* será discutido mais adiante.

Muitos AINE inespecíficos (ver Capítulo 27) causam sangramento e erosões gástricas pela inibição da ciclo-oxigenase-1, a enzima responsável

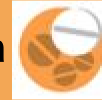
pela síntese das PG protetoras. Inibidores da ciclo-oxigenase-2 mais seletivos, como o **celecoxibe**, parecem causar menos lesões gástricas (ver discussão sobre essa questão no Capítulo 27).

A terapia da úlcera péptica e da esofagite de refluxo visa diminuir a secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H_2 ou inibidores da bomba de prótons, e/ou neutralizar o ácido secretado com antiácidos (Huang e Hunt, 2001). Esses tratamentos com frequência são acoplados a medidas para erradicar o *H. pylori* (Blaser, 1998; Horn, 2000).

Antagonistas do receptor H_2 da histamina

A descoberta e o desenvolvimento de fármacos bloqueadores do receptor H_2 de histamina por Black *et al.*, em 1972, foram um expressivo avanço no tratamento de úlceras gástricas – uma condição que até então só podia ser tratada com cirurgia (às vezes heroica).[3] A capacidade de distinguir entre subtipos de receptores de histamina usando agentes farmacológicos foi, por si só, um grande avanço intelectual. Os antagonistas do receptor H_2 da histamina inibem, competitivamente, as ações da histamina em todos os receptores H_2, mas seu principal uso clínico é como inibidores da secreção de ácido gástrico. Eles podem inibir a secreção de ácido estimulada pela histamina e pela gastrina; a secreção de pepsina também cai com a redução de volume do suco gástrico. Esses agentes não somente diminuem a secreção de ácido tanto basal quanto estimulada por alimentos em 90% ou mais, mas inúmeros ensaios clínicos indicam que também promovem fechamento de úlceras duodenais. No entanto, são prováveis as recidivas depois da suspensão do tratamento.

Os principais fármacos usados são **cimetidina**, **ranitidina** (algumas vezes combinada a **bismuto**), **nizatidina** e **famotidina**, com poucas diferenças entre eles. O efeito da cimetidina sobre a secreção gástrica no ser humano é mostrado na Figura 31.3. O uso clínico dos antagonistas dos receptores H_2 é explicado no boxe clínico a seguir.

Usos clínicos de agentes que afetam a acidez gástrica 

- Antagonistas dos receptores H2 da histamina (p. ex.,ranitidina):
  - *Úlcera péptica*
  - *Esofagite de refluxo*
- Inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, lansoprazol):
  - *Úlcera péptica*
  - *Esofagite de refluxo*
  - Como componente da terapia na infecção pelo *Helicobacter pylori*
  - Síndrome de *Zollinger-Ellison* (doença rara causada por tumores secretores de gastrina)
- Antiácidos (p. ex., trissilicato de magnésio, hidróxido de alumínio, alginatos):
  - *Dispepsia*
  - Alívio sintomático na *úlcera péptica* (alginato) ou *refluxo esofágico*
- Quelato de bismuto:
  - como componente da terapia para infecção pelo *H. pylori*.

■ Aspectos farmacocinéticos e efeitos indesejáveis

Os fármacos são, em geral, administrados por via oral e bem absorvidos, embora também estejam disponíveis preparações para uso intramuscular e intravenoso (exceto a famotidina). As posologias são variáveis, dependem do distúrbio que esteja sendo tratado. Formulações de cimetidina, ranitidina e famotidina em baixa dosagem e de venda livre estão à disposição para uso a curto prazo sem prescrição.

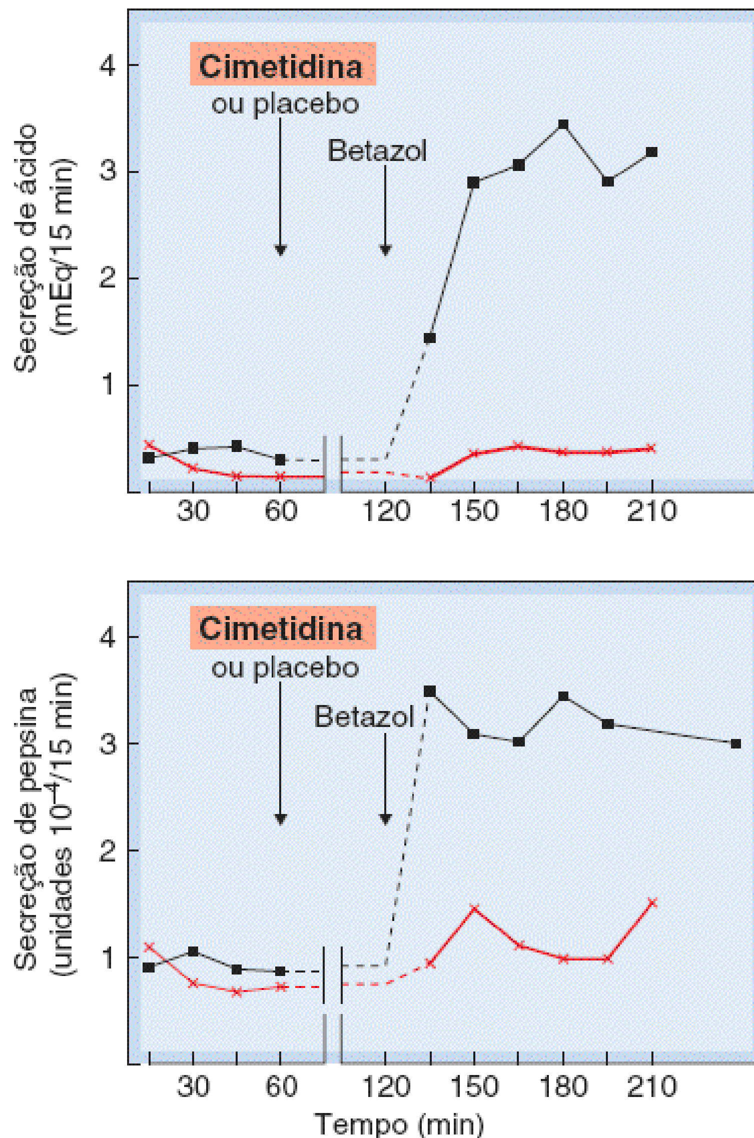


Figura 31.3 **Efeito da cimetidina sobre a secreção de ácido gástrico e de pepsina estimulada por betazol no ser humano.** Cimetidina ou um placebo foi administrado por via oral 60 min antes de uma injeção subcutânea (1,5 mg/kg) de betazol, um agonista relativamente específico dos receptores H_2 da histamina que estimula a secreção de ácido gástrico. (Adaptada de Binder e Donaldson, 1978.)

Os efeitos adversos são raros. Têm sido relatados casos de diarreia, tonturas, dores musculares, alopecia, *rashes* transitórios, confusão em idosos e hipergastrinemia. Em homens, a cimetidina ocasionalmente provoca ginecomastia e, raramente, diminuição da função sexual. Isso provavelmente é causado por sua pequena afinidade por receptores de andrógenos. A

cimetidina (mas não outros antagonistas do receptor H_2) também inibe o citocromo P450 e pode retardar o metabolismo (e, desse modo, potencializar a ação) de vários fármacos, incluindo anticoagulantes orais e antidepressivos tricíclicos.

Inibidores da bomba de prytons

O primeiro inibidor da bomba de prótons foi o **omeprazol**, que inibe irreversivelmente a H^+-K^+-ATPase (bomba de prótons), ou seja, a etapa terminal na via secretora de ácido (Figuras 31.1 e 31.2). Assim, reduzem-se as secreções de ácido gástrico basal e a estimulada por alimentos (Figura 31.4). O fármaco compreende uma mistura racêmica de dois enantiômeros. Como ele é uma base fraca, acumula-se no ambiente ácido dos canalículos da célula parietal estimulada, onde é convertido em uma forma aquiral e se torna capaz de reagir com a ATPase e inativá-la. Tal acúmulo preferencial significa que tem um efeito específico sobre essas células. Outros inibidores da bomba de prótons (todos com modo de ativação e farmacologia semelhantes) incluem o **esomeprazol** (o isômero [S] do omeprazol), **lansoprazol**, **pantoprazol** e **rabeprazol**. A indicação clínica para esses fármacos é observada no boxe clínico anterior.

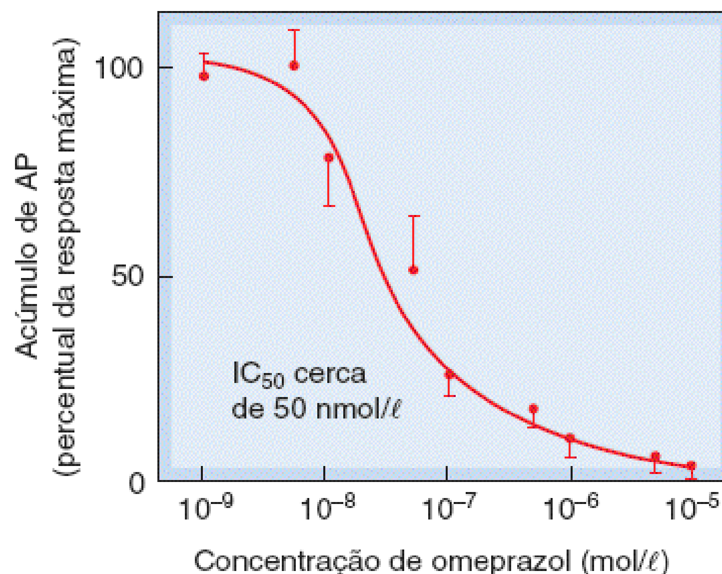


Figura 31.4 **Ação inibitória do omeprazol sobre a secreção de ácido de glândulas gástricas humanas isoladas estimuladas por 50 mol/ ℓ de**

histamina. A secreção de ácido foi medida pelo acúmulo de uma base fraca radiomarcada, aminopirina (AP), nos canais secretores. Os dados representam a média e o erro padrão das medidas de oito pacientes. (Adaptada de Lindberg, 1987.)

■ Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

A via de administração mais comum é a oral, embora existam algumas preparações injetáveis. O omeprazol é administrado por via oral; porém, como se degrada rapidamente em pH baixo, é oferecido em cápsulas contendo grânulos de revestimento entérico. Após a sua absorção no intestino delgado, passa do sangue para dentro das células parietais e depois para os canalículos, onde exerce os seus efeitos. Doses aumentadas causam elevação desproporcional da concentração plasmática, possivelmente porque seu efeito inibitório sobre a secreção de ácido melhora a própria biodisponibilidade. Embora sua meia-vida seja de cerca de 1 h, uma dose diária única afeta a secreção de ácido por 2 a 3 dias, em parte porque se acumula nos canalículos e em parte porque inibe a H^+-K^+-ATPase irreversivelmente. Com a dosagem diária, existe um efeito antissecretor crescente por até 5 dias, depois do qual se alcança um platô.

Os efeitos adversos dessa classe de fármacos são incomuns e podem incluir cefaleia, diarreia (ambas algumas vezes intensas) e *rashes*. A supressão ácida com os inibidores da bomba de prótons está associada ao aumento do risco de diarreia por *Clostridium difficile*, particularmente em pacientes imunossuprimidos ou que receberam tratamento com antibióticos. Foram relatadas ainda tonturas, sonolência, confusão mental, impotência, ginecomastia e dores musculares e articulares. Os inibidores da bomba de prótons devem ser usados com cautela em pacientes com hepatopatia ou em mulheres que estejam grávidas ou amamentando. Além disso, seu uso pode "mascarar" os sintomas de câncer gástrico.

Antiácidos

Os antiácidos são o modo mais simples de tratar os sintomas da secreção excessiva de ácido gástrico. Eles neutralizam diretamente o ácido e também inibem a atividade das enzimas pépticas, que praticamente cessam em pH 5. Administrados em quantidade suficiente e por tempo suficiente, podem

viabilizar o fechamento de úlceras duodenais, mas são menos eficazes para úlceras gástricas.

A maioria dos antiácidos em uso comum são sais de magnésio e alumínio. Os sais de magnésio causam diarreia, e os sais de alumínio, constipação intestinal; desse modo, a mistura dos dois pode ser usada para preservar a função normal do intestino. As preparações dessas substâncias (p. ex., mistura de **trissilicato de magnésio** e alguns preparos de alumínio patenteados) contêm altas concentrações de sódio e não devem ser administradas a pacientes sob dieta com restrição de sódio. Existem inúmeras preparações de antiácidos, e algumas das mais significativas são mostradas adiante.

O **hidróxido de magnésio** é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio no estômago. Não produz alcalose sistêmica porque o Mg^{2+} é pouco absorvido no intestino. Outro sal, o trissilicato de magnésio, é um pó insolúvel que reage lentamente com o suco gástrico, formando cloreto de magnésio e sílica coloidal. Esse agente tem um efeito antiácido prolongado e adsorve pepsina. O **carbonato de magnésio** também é usado.

O **gel de hidróxido de alumínio** forma cloreto de alumínio no estômago, o qual, quando chega ao intestino, é liberado e reabsorvido. O hidróxido de alumínio eleva o pH do suco gástrico para cerca de 4 e também adsorve pepsina. Sua ação é gradual e continua por várias horas.[4] O hidróxido de alumínio coloidal combina-se com fosfatos no trato GI, e o aumento da eliminação de fosfato que ocorre nas fezes resulta em diminuição da sua eliminação através do rim. Esse efeito tem sido usado para tratar pacientes com insuficiência renal crônica (ver Capítulo 30). Outras preparações, como a **hidrotalcita**, contêm misturas de sais de alumínio e magnésio.

Alginatos ou **simeticona** algumas vezes são combinados aos antiácidos. Acredita-se que os alginatos aumentem a viscosidade e a aderência do muco à mucosa esofágica, formando uma barreira protetora, enquanto a simeticona é um agente “antiespumante”, cuja intenção é aliviar a distensão abdominal e a flatulência.

TRATAMENTO DA INFECЗГO PELO ***HELICOBACTER PYLORI***

A infecção por *H. pylori* tem sido implicada como fator causal na produção de úlceras gástricas e, mais particularmente, de úlceras duodenais, bem como fator de risco para câncer gástrico. Na verdade, alguns argumentariam que a gastroduodenite infecciosa realmente é a entidade clínica principal associada a úlceras, e o câncer de estômago, sua sequela proeminente. Por isso, a erradicação da infecção por *H. pylori* seguramente promove fechamento rápido e duradouro de úlceras, sendo prática de rotina fazer testes para o microrganismo em pacientes que apresentem sintomas sugestivos. Se o teste for positivo, então o parasito poderá, em geral, ser erradicado com um esquema de 1 ou 2 semanas de “terapia tríplice”, que compreende um inibidor da bomba de prótons combinado aos antibacterianos **amoxicilina** e **metronidazol** ou **claritromicina** (ver Capítulo 52). Outras combinações são também utilizadas; ocasionalmente são adicionadas preparações contendo bismuto (ver adiante). Conquanto a eliminação do bacilo possa produzir remissão de úlceras a longo prazo, poderá ocorrer reinfecção pelo microrganismo.

FБRMACOS QUE PROTEGEM A MUCOSA

Afirma-se que alguns agentes, denominados *citoprotetores*, aumentam os mecanismos endógenos de proteção da mucosa e/ou proporcionam uma barreira física sobre a superfície da úlcera. Eles serão explorados a seguir.

Quelato de bismuto

Às vezes, o **quelato de bismuto** (dicitratobismutato tripotássico) é usado em esquemas combinados para tratar *H. pylori*. Ele tem efeitos tóxicos sobre o bacilo e pode impedir sua aderência à mucosa ou inibir suas enzimas proteolíticas bacterianas. Acredita-se que o quelato também tenha outras ações protetoras da mucosa, por mecanismos que não são claros; ele é amplamente utilizado como medicamento de venda livre para o tratamento de sintomas GI leves. Muito pouco do fármaco é absorvido; porém, se a eliminação renal for comprometida, as concentrações plasmáticas elevadas de bismuto poderão resultar em encefalopatia.

Os *efeitos adversos* incluem náuseas, vômitos e escurecimento da língua e das fezes.

Sucralfato

O **sucralfato** é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que libera alumínio na presença de ácido. O complexo residual tem forte carga negativa e se liga a grupos catiônicos em proteínas, glicoproteínas etc. Pode formar géis complexos com o muco, ação que se pensa diminuir a degradação do muco pela pepsina e limitar a difusão de íons H^+. O sucralfato pode também inibir a ação da pepsina e estimular a secreção de muco, bicarbonato e PG pela mucosa gástrica. Todas essas ações contribuem para o seu efeito protetor da mucosa.

O fármaco é administrado por via oral, e 3 horas após a administração, cerca de 30% ainda estão presentes no estômago. No ambiente ácido, o produto polimerizado forma uma pasta persistente que, por vezes, pode produzir uma crosta obstrutiva (conhecida como *bezoar*),[5] que fica presa ao estômago. O sucralfato reduz a absorção de uma série de outros fármacos, incluindo antibióticos, fluorquinolonas, **teofilina**, **tetraciclina**, **digoxina** e **amitriptilina**. Como exigem ambiente ácido para ativação, os antiácidos administrados concomitantemente ou antes de sua administração reduzem a eficácia.

Os efeitos adversos são poucos, sendo o mais comum a constipação intestinal. Ações menos comuns, além da formação de *bezoar* gástrico, incluem boca seca, náuseas, vômitos, cefaleia e *rashes*.

Misoprostol

As PG das séries E e I têm, geralmente, uma ação homeostática protetora no trato GI, e uma deficiência na produção endógena (depois da ingestão de um AINE, por exemplo) pode contribuir para a formação de úlcera. O **misoprostol** é um análogo estável da PGE_1. É administrado por via oral e usado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir uma lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINE. Exerce ação direta sobre a célula ECS (e possivelmente sobre a célula parietal também; ver Figura 31.2), inibindo a secreção basal de ácido gástrico, bem como a

estimulação da produção que ocorre em resposta a alimentos, pentagastrina e cafeína. Também aumenta o fluxo sanguíneo na mucosa e a secreção de muco e de bicarbonato. Os efeitos adversos incluem diarreia e cólicas abdominais; também podem ocorrer contrações uterinas, de modo que o fármaco não deve ser usado durante a gravidez (a menos que deliberadamente para induzir abortamento terapêutico; ver Capítulo 36). As PG e os AINE são discutidos mais detalhadamente nos Capítulos 7 e 27.

VΦMITO

As náuseas e os vômitos são efeitos colaterais indesejáveis de muitos fármacos clinicamente úteis, notadamente os usados para quimioterapia, no câncer, mas também os opioides, anestésicos gerais e digoxina. Eles também ocorrem na cinetose,[6] durante o início da gravidez e em inúmeras doenças (p. ex., enxaqueca), bem como em infecções bacterianas e virais.

MECANISMO REFLEXO DO VΦMITO

Vomitar é uma resposta defensiva com o objetivo de livrar o organismo de material tóxico ou irritante. Componentes venenosos, toxinas de bactérias e muitos fármacos citotóxicos (bem como distensão mecânica) desencadeiam a liberação de mediadores como a 5-HT nas células enterocromafins do revestimento do trato GI, que emitem sinais nas fibras aferentes vagais. O ato físico de vomitar é coordenado centralmente pelo *centro do vômito* (*emético*), na medula (Figura 31.5). De fato, essa não é uma localização anatômica individualizada, mas uma rede de vias neurais que integra sinais vindos de outras localizações, uma das quais, na *área postrema*, é conhecida como *zona do gatilho quimiorreceptora* (ZGQ). Ela recebe estímulos do labirinto no ouvido interno, através dos *núcleos vestibulares* (o que explica o mecanismo da cinetose) e de aferentes vagais vindos do trato GI. Substâncias químicas tóxicas na corrente sanguínea também podem ser diretamente detectadas pela ZGQ porque a barreira hematencefálica é relativamente permeável nessa área. A ZGQ é, portanto, o principal local de ação de muitos fármacos eméticos e antieméticos (Tabela 31.1).

O centro do vômito também recebe sinais diretamente dos aferentes vagais, que também são transmitidos através da ZGQ. Além disso, recebe

estímulos de centros corticais superiores, explicando por que visões ou odores desagradáveis ou repulsivos, ou estímulos emocionais fortes, podem, por vezes, induzir náuseas e vômitos.

Os principais neurotransmissores envolvidos nesse neurocircuito são ACh, histamina, 5-HT, dopamina e substância P, e os receptores para esses transmissores foram demonstrados nas áreas relevantes (ver Capítulos 13 a 17). Levanta-se a hipótese de que as encefalinas (ver Capítulo 43) também estejam implicadas na mediação do vômito, atuando, possivelmente, em receptores opioides dos tipos δ (ZGQ) ou (centro do vômito). Também podem estar envolvidos a substância P (ver Capítulo 19), atuando nos receptores de neurocinina-1 na ZGQ, e os endocanabinoides (ver Capítulo 20).

A neurobiologia das náuseas é bem menos compreendida. As náuseas e a êmese podem ocorrer juntas ou separadamente e podem servir a diferentes funções fisiológicas (Andrews e Horn, 2006). Do ponto de vista do farmacologista, é mais fácil controlar a êmese do que as náuseas, sendo que muitos antieméticos eficazes (p. ex., antagonistas 5-HT_3) são muito menos eficientes a esse respeito.

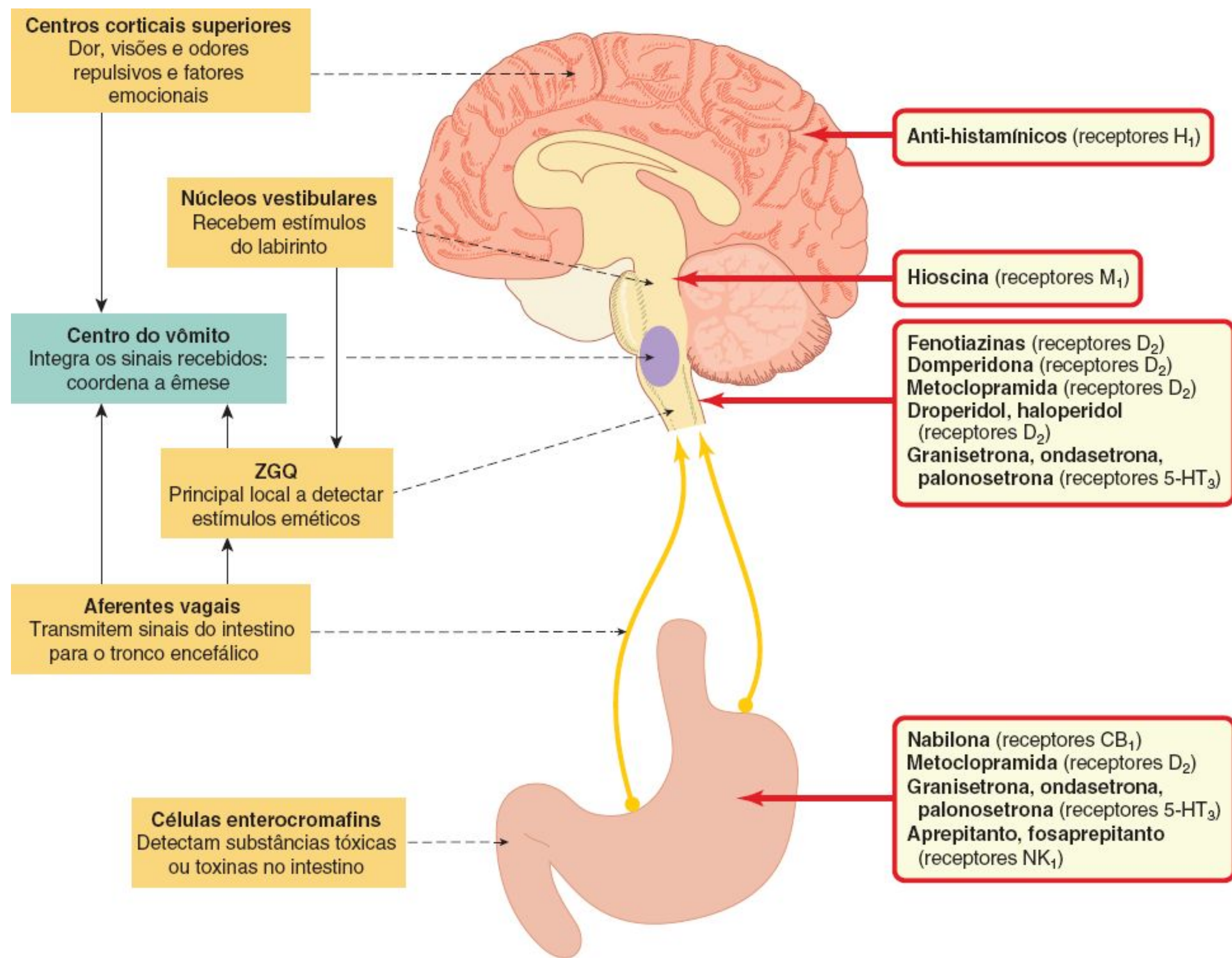


Figura 31.5 **Diagrama esquemático dos fatores envolvidos no controle dos vômitos, com os prováveis locais de ação dos antieméticos.** Existem três centros importantes localizados na medula. A zona do gatilho quimiorreceptora (ZGQ), o centro do vômito e os núcleos vestibulares. O centro do vômito recebe estímulos da ZGQ, do trato gastrintestinal (GI), por meio de conexões aferentes vagais, e dos centros corticais superiores, além de coordenar o ato físico da êmese. Os aferentes vagais vindos do trato GI também se juntam diretamente à ZGQ, bem como aos estímulos do núcleo vestibular, que, por sua vez, recebe estímulos do labirinto. (Adaptada de Rojas e Slusher, 2012.)

FБRMACOS ANTIEMЙTICOS

Existem vários agentes antieméticos disponíveis, em geral usados para condições específicas, embora possa haver certa sobreposição. Tais fármacos são de particular importância como complemento na quimioterapia para

câncer, em que as náuseas e os vômitos produzidos por muitos citotóxicos (Capítulo 57) podem ser quase insuportáveis.[7] O uso de fármacos para alívio das náuseas matinais da gravidez sempre deve trazer à mente o problema da potencial lesão ao feto. Em geral, todos eles devem ser evitados durante os primeiros 3 meses da gestação, se possível. Detalhes sobre as principais categorias de antieméticos serão discutidos adiante. As principais utlidades clínicas e prováveis locais de ação estão resumidas no boxe clínico e a Tabela 31-1.

Antagonistas de receptores

Muitos antagonistas de receptores H_1 (ver Capítulo 27), muscarínicos (ver Capítulo 14), 5-HT_3 (ver Capítulo 16), dopamina (ver Capítulo 47) e neurocinina NK_1 exibem atividade antiemética clinicamente útil.

■ Antagonistas dos receptores H_1

Os mais comumente empregados desse grupo são **cinarizina**, **ciclizina** e **prometazina**, eficazes contra náuseas e vômitos originados de muitas causas, incluindo cinetose e agentes irritantes no estômago. No entanto, nenhum é muito eficaz contra substâncias que atuam diretamente sobre a ZGQ. A prometazina é usada para náuseas matinais da gravidez (nas raras ocasiões em que o estado nauseoso é tão grave a ponto de justificar tratamento com fármacos) e tem sido utilizada pela NASA para o tratamento da cinetose do espaço. Os principais efeitos adversos são sonolência e sedação, conquanto possivelmente contribuindo para a eficácia clínica.

Tabela 31.1 Locais de ação dos fármacos antieméticos comuns.

Classe	Fármacos	Local de ação	Comentários
Anti-histamínicos	Cinarizina, ciclizina, prometazina	Receptores H_1 no SNC (causando sedação) e possíveis ações anticolinérgicas no aparelho vestibular	Amplamente eficaz independentemente da causa da êmese

Antimuscarínicos	Hioscina	Ações anticolinérgicas no aparelho vestibular e possivelmente em outros locais	Principalmente cinetose
Canabinoides	Nabilona	Provavelmente receptores CB_1 no trato GI	VIFC em pacientes nos quais outros fármacos não foram eficazes
Antagonistas da dopamina	Fenotiazinas: proclorfenazina, perfenazina, Trifluoperazina, clorpromazina	Receptores D_2 na ZGQ	VIFC, NVPO, DR
	Fármacos relacionados: droperidol, haloperidol	Receptores D_2 no trato GI	VIFC, NVPO, DR
	Metoclopramida	Receptores D_2 na ZGQ e trato GI	VIFC, NVPO
Glicocorticoides	Dexametasona	Provavelmente múltiplos locais de ação, incluindo o trato GI	NVPO, VIFC; frequentemente usado em combinação com outros fármacos
Antagonistas da $5\text{-}HT_3$	Granisetrona, ondasetrona, palonosetrona	Receptores $5\text{-}HT_3$ na ZGQ e no trato GI	NVPO, VIFC
Antagonistas da neurocinina-1	Aprepitanto, fosaprepitanto	Receptores NK_1 na ZGQ, no centro do vômito e possivelmente no trato GI	VIFC; administrado em combinação com outro fármaco

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *VIFC*, vômito induzido por fármacos citotóxicos; *SNC*, sistema nervoso central; *ZGQ*, zona de gatilho quimiorreceptora; *GI*, gastrintestinal; *NVPO*, náuseas e vômitos do pós-operatório; *DR*, doença da radiação.

Mecanismo reflexo do vômito



Os estímulos eméticos incluem:

- Substâncias químicas ou fármacos no sangue ou no intestino
- Impulsos aferentes provindos do trato gastrintestinal (GI), do labirinto e do sistema nervoso central (SNC).

As vias e os mediadores incluem:

- Impulsos da zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ) e de vários outros centros do SNC retransmitidos ao centro dos vômitos
- Transmissores químicos, como histamina, acetilcolina (ACh), dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), e substância P, atuando sobre receptores H_1, muscarínicos, D_2, $5\text{-}HT_3$ e NK_1, respectivamente.

Os antieméticos incluem:

- Antagonistas dos receptores H_1 (p. ex., **cinarizina**)
- Antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**)
- Antagonistas dos receptores $5\text{-}HT_3$ (p. ex., **ondansetrona**)
- Antagonistas dos receptores D_2 (p. ex., **metoclopramida**)
- Canabinoides (p. ex., **nabilona**)
- Antagonistas da neurocinina-1 (p. ex., **aprepitanto**, **fusaprepitanto**).

Os principais efeitos adversos dos antieméticos mais usados incluem:

- Sonolência e efeitos muscarínicos (**hioscina**, **nabilona** > **cinarizina**)
- Reações distônicas (**metoclopramida**)
- Distúrbios gerais do SNC (**nabilona**)
- Cefaleia, desconfortos do trato GI (**ondansetrona**).

Uso clínico dos antieméticos 

- Antagonistas dos receptores H_1 da histamina (ver também boxe clínico no Capítulo 27):
  - **Ciclizina:** enjoo do movimento, distúrbios vestibulares, náuseas e vômitos associados a cirurgia e uso de analgésicos narcóticos no pós-operatório
  - **Cinarizina:** enjoo do movimento, distúrbios vestibulares (p. ex., doença de Ménière)
  - **Prometazina:** enjoo grave matinal da gravidez, enjoo do movimento, distúrbios vestibulares
- Antagonistas dos receptores muscarínicos:
  - **Hioscina:** enjoo do movimento
- Antagonistas do receptor de dopamina D_2:
  - Fenotiazinas (p. ex., **proclorperazina**): vômitos causados por enxaqueca, distúrbios vestibulares, radiação, gastrenterite viral, enjoo grave matinal da gravidez
  - **Metoclopramida:** vômito causado por enxaqueca, radiação, distúrbios gastrintestinais (GI), fármacos citotóxicos, prevenção de náuseas e vômitos no período pós-operatório
  - **Domperidona:** é menos propensa a causar efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC) em pacientes com doença de Parkinson, uma vez que penetra mal na barreira hematencefálica
- Antagonistas dos receptores 5-hidroxitriptamina $(5\text{-HT})_3$ (p. ex., **ondansetrona**): fármacos ou radiação citotóxica, vômito no pós-operatório
- Canabinoides (p. ex., **nabilona**): fármacos citotóxicos (ver Capítulo 20)
- Antagonistas do receptor NK_1 (p. ex., fosaprepitanto): fármacos citotóxicos.

A **betaistina** tem efeitos complexos na ação da histamina, antagonizando os receptores H_3, mas com uma atividade agonista fraca nos receptores H_1. É

usada no controle das náuseas e da vertigem associadas à *doença de Ménière*.[8]

Antagonistas de receptores muscarнnicos

A **hioscina** (escopolamina) é empregada principalmente para profilaxia e tratamento de cinetose e pode ser administrada por via oral ou em adesivo transdérmico. Os efeitos adversos mais comuns são secura da boca e visão embaçada. Também ocorre sonolência, mas o fármaco tem menos ação sedativa que os anti-histamínicos devido à fraca penetração no SNC.

Antagonistas dos receptores 5-HT_3

A **granisetrona**, a **ondansetrona** e a **palonosetrona** (ver Capítulo 16) são particularmente valiosas na prevenção e no tratamento de vômitos e, em menor proporção, de náuseas comumente observados no pós-operatório ou causados por radioterapia ou administração de fármacos citotóxicos como a **cisplatina**. O local primário de ação desses fármacos é a ZGQ. Eles podem ser administrados por via oral ou parenteral (às vezes útil se as náuseas já estiverem presentes), e os efeitos adversos, como cefaleia e desconforto GI, são relativamente incomuns.

Antagonistas da dopamina

Os antipsicóticos fenotiazínicos (ver Capítulo 47), como **clorpromazina**, **perfenazina**, **proclorperazina** e **trifluoperazina**, são antieméticos eficazes comumente usados para tratar as manifestações mais intensas de náuseas e vômitos associados a câncer, radioterapia, citotóxicos, opioides, anestésicos e outros fármacos. Podem ser administrados por via oral, intravenosa ou por supositório. Atuam, principalmente, como antagonistas dos receptores D_2 da dopamina na ZGQ (ver Figura 31.5), mas também bloqueiam receptores de histamina e muscarínicos.

Os efeitos adversos são comuns e incluem sedação (especialmente clorpromazina), hipotensão e sintomas extrapiramidais, inclusive distonias e discinesia tardia (ver Capítulo 47).

Outros fármacos antipsicóticos, como o **haloperidol**, o composto relacionado **droperidol** e a **levomepromazina** (ver Capítulo 47), também

atuam como antagonistas D_2 na ZGQ e podem ser usados para êmese aguda induzida por quimioterapia.

■ Metoclopramida e domperidona

A **metoclopramida** é um antagonista do receptor D_2 (ver Figura 31.5) e é estreitamente relacionada com o grupo dos fenotiazínicos, atuando centralmente sobre a ZGQ e tendo ação periférica sobre o próprio trato GI, aumentando a motilidade do esôfago, do estômago e do intestino. Isso não somente é acrescentado ao efeito antiemético, mas também explica seu uso no tratamento do refluxo gastresofágico e dos distúrbios hepáticos e biliares. Como a metoclopramida também bloqueia os receptores de dopamina em outras regiões do SNC, produz alguns efeitos adversos, inclusive distúrbios do movimento (mais comuns em crianças e adultos jovens), cansaço, inquietação motora, torcicolo espasmódico (torção involuntária do pescoço) e crises oculógiras (movimentos oculares involuntários para cima). Além disso, estimula a liberação de prolactina (ver Capítulos 34 e 36), causando galactorreia e distúrbios menstruais.

A **domperidona** é um fármaco semelhante, usado para tratar vômitos causados por citotóxicos, bem como sintomas GI. De modo diferente da metoclopramida, não atravessa facilmente a barreira hematencefálica e, por consequência, tem menos propensão a produzir efeitos colaterais centrais. No entanto, a domperidona está associada a um pequeno aumento do risco de ações adversas cardíacas graves (particularmente em doses mais altas e em pacientes mais idosos), estando o seu uso restrito na atualidade.

Ambos os fármacos são administrados por via oral, têm meia-vida plasmática de 4 a 5 h e são eliminados na urina.

■ Antagonistas do receptor NK_1

A substância P causa êmese quando injetada intravenosamente e é liberada pelos nervos aferentes vagais GI, assim como pelo próprio centro do vômito. O **aprepitanto** bloqueia os receptores da substância P (receptores NK_1; ver Capítulo 19) na ZGQ e no centro do vômito. Ele é administrado por via oral, sendo eficaz no controle da fase tardia da êmese causada por fármacos

citotóxicos, com poucos efeitos adversos significativos. O **fosaprepitanto** é um profármaco do aprepitanto e é administrado por via intravenosa.

Outros fármacos antieméticos

Evidências esparsas originalmente sugeriram a possibilidade de usar canabinoides (ver Capítulo 19) como antieméticos (Pertwee, 2001). Verificou-se que o canabinol sintético **nabilona** diminui os vômitos causados por agentes que estimulam a ZGQ e, algumas vezes, é eficaz quando outros fármacos falham. O efeito antiemético é antagonizado pela **naloxona**, o que significa que os receptores opioides podem ser importantes no mecanismo de ação. A nabilona é administrada por via oral, sendo bem absorvida no trato GI e metabolizada em muitos tecidos. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 120 min, e seus metabólitos são eliminados na urina e nas fezes.

São comuns os efeitos adversos, especialmente sonolência, tonturas e boca seca. Alterações do humor e hipotensão postural também são razoavelmente frequentes. Alguns pacientes apresentam alucinações e reações psicóticas, que fazem lembrar o efeito de outros canabinoides (ver Capítulo 20).

Os glicocorticoides em altas doses (particularmente a **dexametasona**; ver Capítulos 27 e 34) também podem controlar a êmese, em especial quando causada por fármacos citotóxicos; entretanto, o mecanismo de ação não é claro. A dexametasona é normalmente administrada em combinação com a metoclopramida ou com a ondansetrona em pacientes que estejam recebendo citotóxicos ou com náuseas e vômitos no pós-operatório.

MOTILIDADE DO TRATO GASTRINTESTINAL

Os fármacos que alteram a motilidade do trato GI incluem:

- Purgativos, que aceleram a passagem de alimentos ao longo do intestino
- Agentes que aumentam a motilidade da musculatura lisa GI sem causar purgação
- Antidiarreicos, que diminuem a motilidade

- Antiespasmódicos, que diminuem o tônus da musculatura lisa.

Os usos clínicos dos fármacos que afetam a motilidade do trato GI estão resumidos adiante, no boxe clínico.

Fármacos e motilidade do trato GI 

- Os purgativos incluem:
  - Laxativos formadores de volume (p. ex., **casca de psílio**, primeira escolha para ação lenta)
  - Laxativos osmóticos (p. ex., **lactulose**)
  - Emolientes fecais (p. ex., **docusato**)
  - Purgativos estimulantes (p. ex., **sena**)
- Os fármacos usados no tratamento de diarreia são:
  - Reidratação oral com soluções isotônicas de cloreto de sódio (NaCl) mais glicose e cereal à base de amido (importante em lactentes)
  - Agentes antimotilidade, como **loperamida** (efeitos adversos: sonolência e náuseas).

PURGATIVOS

O trânsito do alimento ao longo do intestino pode ser agilizado por diferentes tipos de fármacos, como laxativos, emolientes fecais e purgativos estimulantes. Estes últimos podem ser usados para aliviar constipação intestinal ou evacuar o intestino antes de cirurgia ou exame.

Laxativos formadores de volume e osmyticos

Os *laxativos formadores de volume* incluem **metilcelulose** e certos extratos de plantas, como **estercúlia**, **ágar**, **farelo** e **casca de psílio**. Esses agentes são polímeros polissacarídicos que não são digeridos na parte alta do trato GI. Formam massa hidratada volumosa no lúmen do intestino, promovendo

o peristaltismo e melhorando a consistência fecal. Podem levar vários dias para produzir efeitos, mas não têm ações adversas graves.

Os *laxativos osmóticos* consistem em solutos pouco absorvidos (purgativos salinos) e na **lactulose**. Os principais sais em uso são o sulfato e o hidróxido de magnésio. Produzindo uma carga osmótica, esses agentes prendem volumes aumentados de líquido no lúmen do intestino, acelerando a transferência do conteúdo intestinal ao longo do intestino delgado. Isso resulta em volume anormalmente grande que entra no cólon, causando distensão e purgação em cerca de 1 h, podendo ocorrer cólicas abdominais. A quantidade de magnésio absorvida depois de uma dose oral geralmente é pequena demais para ter efeitos sistêmicos adversos, mas esses sais devem ser evitados em crianças pequenas e em pacientes com função renal comprometida, nos quais podem causar bloqueios cardíaco e neuromuscular ou depressão do SNC. Conquanto soluções isotônicas ou hipotônicas de purgativos salinos causem purgação, as soluções hipertônicas podem provocar vômitos. Algumas vezes, outros sais sódicos de fosfato e citrato são administrados por via retal, por supositório, para aliviar a constipação intestinal.

A lactulose é um dissacarídeo semissintético de frutose e galactose, pouco absorvida e com efeito semelhante ao de outros laxativos osmóticos. A latência para sua ação é de 2 a 3 dias. Os efeitos adversos, observados com altas doses, incluem flatulência, cólicas, diarreia e desequilíbrio eletrolítico. Pode desenvolver-se tolerância. Outro agente, o **macrogol**, que consiste em polímeros inertes do etilenoglicol, atua do mesmo modo e, por vezes, é formulado junto com íons eletrolíticos para assegurar que o efeito laxante não cause importantes alterações no equilíbrio entre sódio, potássio e água.

Emolientes fecais

O **docusato de sódio** é um composto tensioativo que atua no trato GI de maneira semelhante a um detergente e produz fezes mais amolecidas. Adicionalmente, tem um modesto efeito estimulante laxativo. Outros agentes que proporcionam o mesmo efeito incluem o óleo de amendoim, administrado na forma de enema, e a **parafina líquida**, raramente usada na atualidade.

Laxativos estimulantes

Os laxativos estimulantes atuam principalmente aumentando a secreção de eletrólitos e, portanto, de água pela mucosa, além de aumentar o peristaltismo, possivelmente por estimulação de nervos entéricos. Podem ocorrer cólicas abdominais como efeito colateral com praticamente qualquer um desses fármacos.

O **bisacodil** pode ser administrado por via oral, mas a forma mais comum é em supositório. Nesse último caso, estimula a mucosa retal, induzindo defecação em 15 a 30 min. Supositórios de glicerol atuam da mesma maneira. O **picossulfato de sódio** e o docusato sódico têm ações semelhantes. O primeiro é administrado por via oral e costuma ser usado em preparação para cirurgia intestinal ou colonoscopia.

Sena e **dantrona** são laxativos do tipo **antraquinona**. O princípio ativo (depois da hidrólise de ligações glicosídicas no caso do extrato de planta, a sena) estimula diretamente o plexo mioentérico, causando aumento do peristaltismo e, desse modo, a defecação. A dantrona é semelhante; porém, como esse fármaco é um irritante de pele e pode ser carcinogênico, geralmente é usado apenas em pacientes terminais.

Os laxativos de qualquer tipo não devem ser empregados quando houver obstrução intestinal, e seu uso exagerado pode levar a atonia de cólon, caso em que há diminuição da atividade propulsora natural. Nessas circunstâncias, o único modo de obter a defecação é tomar quantidades maiores de laxativos, de modo que surge uma espécie de dependência.

FБRMACOS QUE AUMENTAM A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

A domperidona é usada, primariamente, como antiemético (descrito anteriormente), mas também aumenta a motilidade GI, embora o mecanismo seja desconhecido.

A metoclopramida (também antiemético) estimula a motilidade gástrica, provocando acentuada aceleração do esvaziamento gástrico. É útil no refluxo gastresofágico e em distúrbios do esvaziamento gástrico, mas é ineficaz no íleo paralítico.

A **prucaloprida** é um agonista seletivo do receptor 5-HT_4, que tem marcadas propriedades pró-cinéticas no intestino. Geralmente é usada apenas quando falham outros tipos de tratamentos laxativos.

A **lubiprostona** é um ativador do canal de cloro-2 que atua nas células, na membrana apical do intestino delgado, promovendo a secreção de cloro e líquido no lúmen, o que melhora a motilidade intestinal e torna as fezes mais moles. Está aprovado no tratamento da obstipação secundária à utilização de opioides, na síndrome do intestino irritável e em pacientes que não responderam ao tratamento não medicamentoso da obstipação.

O **naloxegol** é um antagonista do receptor opioide, semelhante à naloxona, mas com a adição de uma porção peguilada, de modo a impedir a penetração no SNC. O naloxegol contraria a diminuição da motilidade e a hipertonicidade observada na obstipação induzida por opioides, sem exercer nenhum efeito adverso sobre as propriedades analgésicas dos agonistas opioides em nível central. A **metilnaltrexona** é um antagonista periférico do receptor opioide, aprovada para o tratamento da obstipação induzida por opioides. Existem vários compostos semelhantes em desenvolvimento, incluindo a **naldemedina** e a **axeloprana** (Nelson e Camilleri, 2016).

AGENTES ANTIDIARREICOS

Existem inúmeras causas de diarreia, inclusive doença subjacente, infecção, toxinas e até ansiedade. Também pode originar-se como efeito adverso de terapia medicamentosa ou de radioterapia. As repercussões variam desde leve desconforto e inconveniência até uma emergência médica que exige internação, hidratação e reposição eletrolítica por via parenteral. Globalmente, a doença diarreica aguda é uma das principais causas de morte em lactentes desnutridos, especialmente em países em desenvolvimento onde o atendimento médico seja menos acessível. Além disso, 1 a 2 milhões de crianças morrem por ano pela simples falta de contramedidas.

Durante um episódio de diarreia há aumento de motilidade do trato GI, acompanhado do aumento das secreções, juntamente com diminuição da absorção de líquidos. Isso leva a uma perda de eletrólitos (particularmente Na^+) e água. As toxinas da cólera e algumas outras toxinas bacterianas causam profundo aumento de secreção de eletrólitos e de líquido por

ativação irreversível das proteínas G que acoplam os receptores de superfície das células da mucosa à adenilato ciclase (ver Capítulo 3).

Existem três abordagens ao tratamento da diarreia aguda grave:

- Manutenção do equilíbrio hidreletrolítico
- Uso de anti-infecciosos
- Uso de espasmolíticos ou outros antidiarreicos.

A manutenção do equilíbrio hidreletrolítico por meio de reidratação oral é a prioridade. A aplicação mais ampla dessa medida barata e simples poderia salvar a vida de muitos lactentes nos países em desenvolvimento; de fato, muitos pacientes não precisam sequer de outro tratamento.

No íleo, como no néfron, há cotransporte de Na^+ e glicose através da célula epitelial. A presença de glicose (e de alguns aminoácidos), portanto, aumenta a absorção de Na^+ e, desse modo, a captação de água. Preparações de cloreto de sódio e glicose para reidratação oral estão disponíveis sob a forma de pó, pronto para ser dissolvido em água antes do uso.

Muitas infecções GI têm origem viral; como as que são bacterianas geralmente se resolvem de maneira rápida, o uso de anti-infecciosos comumente não é necessário nem útil. Contudo, outros casos podem necessitar de terapia mais agressiva. O *Campylobacter* spp. é a causa mais comum de gastrenterite bacteriana no Reino Unido, e as infecções graves podem exigir **ciprofloxacino**. As bactérias mais comuns encontradas por viajantes incluem *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Shigella*, bem como protozoários, como *Giardia* e *Cryptosporidium* spp. O tratamento farmacológico (ver Capítulos 52 e 55) pode ser necessário para essas e outras infecções mais graves.

Diarreia do viajante

Milhões de pessoas atravessam fronteiras internacionais a cada ano. Muitas viajam sem intercorrências, mas muitas voltam com sintomas GI como a diarreia, tendo encontrado *E. coli* produtora de enterotoxina (a causa mais comum) ou outros microrganismos. A maioria das infecções é leve e autolimitada, exigindo apenas reposição oral de líquido e sal, como já foi detalhado. Os princípios gerais para o tratamento farmacológico da diarreia do viajante são explorados por Gorbach (1987).[9] Informações atualizadas

sobre a afecção, inclusive a prevalência de organismos infecciosos ao redor do mundo, bem como diretrizes de tratamento recomendadas, foram publicadas no Reino Unido pelo National Travel Health Network and Centre.

Agentes antimotilidade e espasmolнticos

Os principais agentes farmacológicos que diminuem a motilidade são os opioides (ver Capítulo 43) e antagonistas dos receptores muscarínicos (ver Capítulo 14); no entanto, este último grupo quase nunca é empregado como terapia primária para diarreia em razão de suas ações sobre outros sistemas, mas pequenas doses de **atropina** são às vezes usadas, combinadas com **difenoxilato**. A ação da **morfina**, arquétipo dos opioides, sobre o trato alimentar é complexa: aumenta o tônus e as contrações rítmicas do intestino, mas diminui a atividade propulsora. Os esfíncteres pilórico, ileocólico e anal ficam contraídos, e o tônus do intestino grosso aumenta acentuadamente; assim, seu efeito global é constipante.

Os principais opioides usados para alívio sintomático de diarreia são **codeína** (um congênere da morfina), difenoxilato e **loperamida** (ambos congêneres da **petidina** que não atravessam com facilidade a barreira hematencefálica e são usados somente por suas ações no intestino). Todos podem ter efeitos adversos, inclusive constipação intestinal, cólicas abdominais, sonolência e tonturas. Pode ocorrer também a perda completa da motilidade intestinal (íleo paralítico). Por essas razões, não devem ser usados em crianças com menos de 4 anos de idade.

A loperamida é o fármaco de primeira escolha para a diarreia do viajante e é componente de vários antidiarreicos patenteados. Tem uma ação relativamente seletiva sobre o trato GI e sofre recirculação êntero-hepática significativa, além de reduzir a frequência das cólicas abdominais, diminuir a eliminação de fezes e abreviar a duração da doença.

O difenoxilato também não apresenta atividade semelhante à da morfina no SNC, embora grandes doses (25 vezes mais altas) produzam efeitos opioides típicos. As preparações do fármaco, em geral, também contêm atropina. Codeína e loperamida têm ações antissecretoras, além de seus efeitos sobre a motilidade intestinal.

Os “opioides endógenos”, as encefalinas (ver Capítulo 43), também têm um papel na regulação da secreção intestinal. A **racecadotrila** é um profármaco do **tiorfan**, um inibidor da encefalinase. Ao prevenir a quebra das encefalinas, ele reduz a secreção intestinal em excesso, que ocorre durante episódios de diarreia. É usado também em combinação com terapia de reidratação.

Os agonistas dos receptores canabinoides também reduzem a motilidade intestinal em animais, muito provavelmente diminuindo a liberação de ACh dos nervos entéricos. Tem havido relatos esporádicos de um efeito benéfico da *Cannabis* contra disenteria e cólera.

Os fármacos que reduzem a motilidade GI também são úteis na síndrome do intestino irritável e na doença diverticular. Antagonistas dos receptores muscarínicos (ver Capítulo 14) usados para esse propósito incluem atropina, hioscina, **propantelina** e **dicicloverina**. Considera-se que esta última possa ter certa ação relaxante direta adicional sobre o músculo liso. Todos produzem efeitos colaterais antimuscarínicos, como secura da boca, visão embaçada e retenção urinária. A **mebeverina**, um derivado da reserpina, tem ação relaxante direta sobre o músculo liso GI, e são poucos os efeitos adversos.

Adsorventes

Os adsorventes são usados no tratamento sintomático de alguns tipos de diarreia, embora não tenham sido realizados ensaios apropriadamente controlados para provar sua eficácia. As principais preparações empregadas contêm caulim, pectina, greda, carvão, metilcelulose e atapulgita ativada (silicato de alumínio e magnésio). Sugere-se que esses agentes possam atuar adsorvendo microrganismos ou toxinas, alterando a flora intestinal ou revestindo e protegendo a mucosa do intestino, mas não há evidências sólidas sobre isso. Por vezes, o caulim é oferecido misturado com a morfina (p. ex., a mistura de caulim e morfina, *British Pharmacopoeia*).

FБRMACOS PARA DOENЗA INTESTINAL CRФNICA

Essa categoria compreende a *síndrome do intestino irritável* (SII) e as *doenças inflamatórias intestinais* (DII). A SII é caracterizada por crises de

diarreia, constipação intestinal ou dor abdominal. Sua etiologia é incerta, mas fatores psicológicos podem ter alguma participação. O tratamento é sintomático, usando-se uma dieta rica em fibras mais loperamida ou um laxativo, se necessário.

A **eluxadolina** é um agonista misto dos receptores opioides μ e κ e um antagonista do receptor δ que foi recentemente autorizado para o tratamento da SII com diarreia. Atua nos receptores opioides em neurônios entéricos que regulam a motilidade e a sensação visceral no trato GI, resultando na desaceleração do trânsito intestinal e na melhora da consistência das fezes. A eluxadolina apresenta baixa biodisponibilidade oral, considerando-se ter um potencial limitado para efeitos adversos nos receptores opioides no SNC (Corsetti e Whorwell, 2016).

A **linaclotida** recebeu recentemente aprovação regulamentar para o tratamento sintomático da SII moderada a grave com obstipação em adultos. É um peptídio sintético estruturalmente relacionado com os peptídios de guanilina endógenos. A linaclotida é um agonista do receptor da guanilato ciclase C na superfície luminal do epitélio intestinal, aumentando a concentração de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) nas células intestinais. Isso resulta em maior secreção de íons cloro, bicarbonato e fluido intestinal, além de um trânsito intestinal mais rápido. Os ensaios clínicos demonstraram melhora nos movimentos intestinais, bem como redução do desconforto abdominal, embora a diarreia seja um efeito adverso reconhecido (Corsetti e Whorwell, 2016).

A *colite ulcerativa* e a *doença de Crohn* são doenças inflamatórias intestinais que afetam o cólon ou o íleo. Trata-se de distúrbios inflamatórios autoimunes, que podem ser graves e progressivos. Por isso, necessitam de tratamento com fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores (ver Capítulo 27) e, ocasionalmente, ressecção cirúrgica. Para o tratamento, frequentemente são usados os agentes a seguir.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são potentes anti-inflamatórios e estão comentados detalhadamente nos Capítulos 27 e 34. Os fármacos de escolha são, em geral, **prednisolona** ou **budesonida**, embora outros possam ser usados. São

administrados por via oral ou localmente no intestino, por supositórios ou enemas.

Aminossalicilatos

Embora os glicocorticoides sejam úteis para as crises agudas de DII, eles não são ideais para o tratamento a longo prazo devido aos seus efeitos colaterais. Por isso, a manutenção da remissão tanto na colite ulcerativa quanto na doença de Crohn, em geral, é obtida com os aminossalicilatos, apesar de serem menos úteis nesta última condição.

A **sulfassalazina** consiste no sulfonamídico sulfapiridina ligado ao ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). Este último constitui a parte ativa quando liberado no cólon. Seu mecanismo de ação é obscuro; pode reduzir a inflamação por remoção de radicais livres, inibindo a produção de PG e leucotrienos e/ou por diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos e da produção de superóxidos. Seus efeitos adversos são diarreia, hipersensibilidade aos salicilatos e nefrite intersticial. O 5-ASA não é absorvido, mas a parte sulfapiridina, que parece terapeuticamente inerte nesse caso, é absorvida, e seus efeitos adversos são aqueles associados às sulfonamidas (ver Capítulo 52).

Compostos mais novos nessa classe, que presumivelmente compartilham um mecanismo de ação semelhante, incluem **mesalazina** (o próprio 5-ASA), **olsalazina** (um 5-ASA ligado por uma ponte que é hidrolisada por bactérias residentes no cólon) e **balsalazida** (um profármaco a partir do qual o 5-ASA também é liberado após hidrólise da ligação diazo).

Outros f6rmacos

O **metotrexato** e os imunossupressores **ciclosporina**, **tacrolimo**, **azatioprina** e **6-mercaptopurina** (ver Capítulo 27) também são usados, por vezes, em pacientes com DII grave. Os biofármacos **infliximabe**, **adalimumabe** e **golimumabe**, anticorpos monoclonais direcionados contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (ver Capítulo 27), também têm sido usados com sucesso. Esses fármacos são caros, e sua principal indicação é para a doença de Crohn moderada e grave, não responsiva a glicocorticoides ou imunomoduladores.

Novos agentes biofarmacêuticos foram desenvolvidos para alvos alternativos na via inflamatória. O **vedolizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado com propriedades de ligação específica para a integrina α4β7 nos linfócitos T-auxiliares que migram para o intestino. A inibição da integrina α4β7 interrompe a interação desses linfócitos com a molécula de adesão celular adressina de mucosa do tipo 1 nas células epiteliais do intestino, reduzindo os efeitos inflamatórios no tecido intestinal que surgem da transmigração dos linfócitos T. Em contraste, o **ustequinumabe** está direcionado para a subunidade da proteína p40 da interleucina (IL)-12 e a IL-23 e impede que essas citocinas se liguem aos receptores da IL-12Rb1 nas células imunológicas. O vedolizumabe e o ustequinumabe estão indicados para pacientes com doença de Crohn com atividade moderada a grave que não responderam ao tratamento convencional ou a outros produtos biofarmacêuticos ou não podem tolerá-los.

O antialérgico **cromoglicato** de sódio (ver Capítulo 29) algumas vezes é usado para tratar sintomas GI associados a alergias alimentares.

FБRMACOS QUE AFETAM O SISTEMA BILIAR

A afecção patológica mais comum do trato biliar é a *colelitíase por colesterol*, formação de cálculos biliares com um alto conteúdo de colesterol. A cirurgia, em geral, é a opção preferida, mas há fármacos ativos por via oral que dissolvem cálculos biliares de colesterol não calcificados, “radiolúcidos”. O principal agente é o ácido ursodesoxicólico, um constituinte menor da bile humana, mas o principal ácido biliar no urso, por isso seu nome. O principal efeito adverso é diarreia.

A cólica biliar, produzida pela passagem de cálculos biliares pelo ducto biliar, pode ser muito grave, podendo requerer alívio de imediato. A morfina alivia a dor com eficácia, mas pode ter um efeito local indesejável porque causa constrição do esfíncter de Oddi e eleva a pressão no ducto biliar; por isso, a **buprenorfina** pode ser preferível. A petidina tem ações semelhantes, embora relaxe outros músculos lisos, como os do ureter. A atropina é comumente empregada para aliviar o espasmo biliar porque tem ação antiespasmódica e pode ser usada em conjunto com a morfina. O **trinitrato**

de glicerila (ver Capítulo 22) tem potencial para provocar acentuada queda da pressão intrabiliar e pode ser usado para aliviar o espasmo biliar.

RUMOS FUTUROS

A procura por novos fármacos antissecretores é uma tarefa contínua. Entre os novos agentes que foram avaliados estão os antagonistas dos receptores da gastrina/colecistocinina-2 (com pouco sucesso) e os fármacos bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (Inatomi *et al.*, 2016). Estes últimos agentes funcionam porque os íons potássio são trocados por prótons pela bomba de prótons (ver Figura 31.1); desse modo, os antagonistas de potássio com rápido início de ação e efeito sustentado representariam uma modalidade promissora para inibir a secreção de ácido. Infelizmente, os agentes produzidos até agora não provaram de maneira conclusiva superioridade em relação aos inibidores da bomba de prótons, e, atualmente, os dois agentes disponíveis (**revaprazana**, **vonoprazana**) estão aprovados apenas em alguns países asiáticos (Inatomi *et al.*, 2016).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Inervação e hormônios do trato gastrointestinal

Hansen, M.B., 2003. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. Pharmacol. Toxicol. 92, 249–257. (*Pequena revisão do papel do sistema nervoso entérico no controle da motilidade gastrintestinal, da atividade secretora, do fluxo sanguíneo e do estado imunológico; fácil leitura*)

Sanger, G.J., 2004. Neurokinin NK_1 and NK_3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. Br. J. Pharmacol. 141, 1303–1312. (*Revisão útil que trata dos usos atuais e dos potenciais usos futuros dos antagonistas das neurocininas na fisiologia e na patologia gastrintestinais*)

Spiller, R., 2002. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal diseases. Br. J. Clin. Pharmacol. 54, 11–20. (*Um artigo excelente e "facilmente digerível" que descreve as últimas ideias sobre a utilização dos agonistas e antagonistas da 5-hidroxitriptamina na função gastrintestinal; diagramas úteis*)

Secreção gástrica

Binder, H.J., Donaldson, R.M., Jr., 1978. Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. Gastroenterology 74, 371–375.

Chen, D., Friis-Hansen, L., Håkanson, R., Zhao, C.M., 2005. Genetic dissection of the signaling pathways that control gastric acid secretion. Inflammopharmacology 13, 201–207. (*Descreve experimentos utilizando "nocautes" de receptores para analisar os mecanismos que controlam a produção de ácido gástrico*)

Cui, G., Waldum, H.L., 2007. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. World J. Gastroenterol. 13, 493–496. (*Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura*)

Horn, J., 2000. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. Clin. Ther. 22, 266–280, discussion 265. (*Excelente visão geral*)

Huang, J.Q., Hunt, R.H., 2001. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 15, 355–370.

Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y., Otake, K., 2016. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. Pharmacol. Ther. 168, 12–22. (*Um bom relato das deficiências dos medicamentos antissecretores atuais e dos desenvolvimentos no campo*)

Linberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., 1987. Structure-activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. Trends Pharmacol. Sci. 8, 399–402.

Schubert, M.L., Peura, D.A., 2008. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 134, 1842–1860. (*Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura*)

Uso de fármacos em distúrbios GI

Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., et al., 1972. Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. Nature 236, 385–390. (*Artigo seminal que define a abordagem farmacológica para a inibição da secreção de ácido por meio de antagonismo a um receptor de histamina alternativo*)

Blaser, M.J., 1998. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ 316, 1507–1510. (*Revisão sucinta; ênfase nos desenvolvimentos futuros*)

Klotz, U., 2000. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. Eur. J. Clin. Pharmacol. 56, 353–362.

Mossner, J., Caca, K., 2005. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. Eur. J. Clin. Invest. 35, 469–475. (*Visão geral útil sobre algumas novas direções do desenvolvimento de fármacos gastrintestinais*)

Pertwee, R.G., 2001. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. Gut 48, 859–867.

Náuseas e vômitos

Andrews, P.L., Horn, C.C., 2006. Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. Auton. Neurosci. 125, 100–115.

Hesketh, P.J., 2001. Potential role of the NK_1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support. Care Cancer 9, 350–354.

Hornby, P.J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. Am. J. Med. 111, 106S–112S. (*Ampla revisão do controle central do vômito*)

Rojas, C., Slusher, B.S., 2012. Pharmacological mechanisms of 5-HT(3) and tachykinin NK(1) receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. Eur. J. Pharmacol. 684, 1–7.

Tramèr, M.R., Moore, R., Reynolds, D.J., McQuay, H.J., 1997. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. Br. Med. J. 314, 1088–1092.

Yates, B.J., Miller, A.D., Lucot, J.B., 1998. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. Brain Res. Bull. 5, 395–406. (*Bom apanhado dos mecanismos que fundamentam a cinetose e seu tratamento*)

Motilidade do trato gastrintestinal

Corsetti, M., Whorwell, P., 2016. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 10, 807–815. (*Bom artigo de revisão que aborda os tratamentos atuais*)

De Las Casas, C., Adachi, J., Dupont, H., 1999. Travellers' diarrhoea. Aliment. Pharmacol. Ther. 13, 1373–1378. (*Artigo de revisão*)

Gorbach, S.L., 1987. Bacterial diarrhoea and its treatment. Lancet 1378–1382.

Nelson, A.D., Camilleri, M., 2016. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. Ther. Adv. Chronic Dis. 7, 121–134.

Sistema biliar

Bateson, M.C., 1997. Bile acid research and applications. Lancet 349, 5–6.

Recursos úteis na *web*

www.nathnac.org. (*Site da UK Health Protection Agency's National Travel Health Network and Centre. Esse site está dividido em duas partes: uma para pessoas leigas e outra para profissionais da saúde. Clique nesta última e entre em "Travellers' diarrhoea" como palavra-chave para pesquisar sobre informações atuais e recomendações*)

---

[1] Estes dois peptídios partilham a mesma sequência C-terminal pentapeptídica, biologicamente ativa.

[2] A infecção pelo *Helicobacter pylori* no estômago tem sido classificada como carcinogênio classe I (definido) para câncer gástrico.

[3] Essa época foi referida como a "era aC" (antes da cimetidina) da gastrenterologia (Schubert e Peura, 2008). É o atestado da importância clínica do desenvolvimento desse fármaco.

[4] Houve uma hipótese – em que muitos não acreditam mais – de que o alumínio poderia desencadear doença de Alzheimer. De fato, ele não é absorvido em qualquer grau significativo no seguimento da administração oral de hidróxido de alumínio, embora, quando introduzido por outras vias (p. ex., durante a diálise renal com soluções contaminadas com alumínio), seja extremamente tóxico.

[5] Derivada de uma palavra persa com o significado de "cura para o envenenamento". Refere-se à crença de que um chá preparado com crostas de restos que foram impactados, retirados do estômago de caprinos, protegeria a pessoa contra a tentativa de envenenamento por inimigos.

[6] De fato, a palavra *náusea* é derivada do termo grego que significa "barco", com a implicação óbvia associada à cinetose (enjoo de movimento). *Vomitar* é derivada de uma palavra do latim, e o *vomitorium* era a passagem "mais rápida" para a saída de emergência de teatros antigos.

[7] Há um relato de que um paciente jovem e medicamente qualificado tratado com quimioterapia combinada para sarcoma declarou que "a intensidade dos vômitos era tal que a morte parecia um alívio bem-vindo".

[8] Uma condição incapacitante denominada com o epônimo do físico francês que descobriu que as náuseas e a vertigem que caracterizam a condição estão associadas a um distúrbio do ouvido interno.

[9] Ele observou, jocosamente (embora de modo preciso), que "as viagens ampliam a mente e soltam os intestinos".

32 Controle da Glicemia e Tratamento Farmacológico do Diabetes Melito

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, será descrito o controle endócrino da glicose no sangue pelos hormônios pancreáticos, especialmente a *insulina*, mas também o *glucagon* e a *somatostatina*, os hormônios produzidos no intestino (*incretinas*), o *peptídio glucagon-símile-1* (GLP-1) e o *peptídio inibidor gástrico* (GIP), também conhecido por peptídio insulinotrópico glicose-dependente. Desse modo, serão abordados o diabetes melito e o seu tratamento com vários tipos de insulina (incluindo análogos dela) e outros agentes hipoglicemiantes, a saber: metformina; sulfonilureias; inibidores da α-glicosidase; miméticos das incretinas de longa ação, como exenatida e gliptinas, que potencializam as incretinas ao impedir a sua degradação; e inibidores de cotransporte de sódio-glicose tubular renal.

INTRODU3ГO

A insulina é o principal hormônio controlador do metabolismo intermediário, e seu efeito mais notável é diminuir a glicose no sangue. Desse modo, sua secreção reduzida (ou a falta dela) provoca *diabetes melito*. Em geral, a doença está relacionada com uma reduzida sensibilidade à ação do hormônio, o que é chamado de “resistência à insulina”, e se associa à obesidade. O diabetes melito, conhecido desde os tempos antigos, é assim denominado devido à excreção de grandes quantidades de açúcar por meio da urina, causada pela ação diurética osmótica da alta concentração de

glicose na urina. O diabetes tem aumentado rapidamente para proporções epidêmicas (a par com a obesidade, ver Capítulo 33), e suas consequências são terríveis – acelera a aterosclerose (infarto cerebral e do miocárdio, gangrena e amputação de membros), insuficiência renal, neuropatias e cegueira.

Neste capítulo será descrito, em primeiro lugar, o controle do açúcar no sangue. A segunda parte será dedicada aos diferentes tipos de diabetes melito e o papel dos fármacos no seu tratamento. O diabetes, em conjunto com a obesidade (ver Capítulo 33), a hipertensão (ver Capítulo 23), a dislipidemia (ver Capítulo 24) e a infiltração gordurosa do fígado, englobam a síndrome metabólica, um conjunto de patologias comuns e um problema crescente associado a muitas condições fatais. Diante disso, foram desenvolvidos fármacos que atuam em alguns dos muitos mecanismos que ficam alterados na síndrome metabólica, incluindo vários dirigidos ao controle do açúcar sanguíneo. Contudo, por enquanto, o sucesso clínico tem sido apenas modesto.

CONTROLE DA GLICEMIA

A glicose é a fonte obrigatória de energia para o cérebro no adulto, e o controle fisiológico da glicemia reflete as necessidades de manter o aporte adequado de combustível em face de uma ingestão intermitente de alimentos e de uma demanda metabólica variável. Com a alimentação estão disponíveis quantidades superiores ao que é necessário imediatamente, e as calorias em excesso são armazenadas sob a forma de glicogênio ou gordura. Assim, durante o jejum, essas reservas energéticas devem ser mobilizadas de maneira altamente regulada. O hormônio regulador mais importante é a *insulina*, cujas ações são descritas a seguir. O aumento da glicemia estimula a secreção de insulina (Figura 32.1), enquanto sua redução reduz a secreção do hormônio. O efeito da glicose na secreção de insulina depende de a carga de glicose ser administrada por via intravenosa ou via oral. A glicose administrada por via oral é mais eficaz no estímulo da secreção da insulina, pois estimula a liberação dos hormônios *incretinas* pelo intestino, os quais promovem a secreção de insulina (ver Figura 32.1). A glicose é menos eficaz nessa estimulação em pacientes com diabetes (Figura 32.2). A *hipoglicemia*, causada pelo excesso de insulina exógena, não só reduz a secreção da

insulina endógena como também provoca a secreção de um conjunto de hormônios "contrarreguladores", incluindo o *glucagon*, a *epinefrina* (ver Capítulo 15), os *glicocorticoides* e o *hormônio do crescimento* (ver Capítulo 34), e todos promovem aumento da glicemia. Seus principais efeitos sobre a captação de glicose e o metabolismo dos carboidratos são resumidos na Tabela 32.1 e comparados com aqueles exercidos pela insulina.

Os rins têm também um papel importante na regulação do açúcar, pois quantidades substanciais de glicose (aproximadamente 900 mmol ou 160 g) são filtradas por dia do plasma para os túbulos renais (Abdul-Ghani *et al.*, 2015). Contudo, naqueles com homeostase normal da glicose, é excretada bem pouca ou nenhuma glicose na urina, porque os cotransportadores de sódio-glicose (SGLT) tubulares renais recuperam toda a glicose filtrada. Os cotransportadores são proteínas transmembrana grandes (670 aminoácidos) que transportam ativamente glicose contra o gradiente de concentração por um mecanismo que envolve o acoplamento com o transporte de sódio (Abdul-Ghani *et al.*, 2011). Há duas variantes de SGLT no rim. O SGLT2 (localizado no segmento inicial convoluto do túbulo proximal) tem baixa afinidade, mas alta capacidade, e é responsável por recuperar cerca de 90% da glicose filtrada renal, enquanto os restantes 10% são recuperados pelo SGLT1, de alta afinidade e baixa capacidade (localizado mais adiante no segmento reto distal do túbulo proximal; DeFronzo *et al.*, 2012). Também se encontra SGLT1 no coração, nos pulmões e no trato gastrintestinal (TGI), enquanto o SGLT2 está localizado principalmente no rim, pelo que os inibidores seletivos de SGLT2 podem promover a excreção de glicose sem influenciar o transporte dela em outros órgãos.

O papel evolucionário do SGLT no rim tem sido atribuído aos benefícios de retenção de glicose em tempos em que a fome ou a escassez de alimentos foram um lugar-comum. No entanto, quando a capacidade renal para a reabsorção de glicose é excedida no diabetes, entra na urina (glicosúria) e causa diurese osmótica (poliúria), a qual, por sua vez, resulta em desidratação, sede e aumento da vontade de beber (polidipsia). As concentrações de glicose cronicamente elevadas em pacientes com diabetes levam a suprarregulação da expressão de SGLT2 e maior reabsorção da glicose, reduzindo, desse modo, a glicosúria à custa do agravamento da hiperglicemia (DeFronzo *et al.*, 2012). Como o SGLT2 é um cotransportador

que reabsorve íons sódio juntamente com a glicose, sua expressão elevada causa também retenção de sal e hipertensão.

Tabela 32.1 Efeito dos hormônios sobre a glicemia.

Hormônio	Principais ações	Principais estímulos para a secreção	Principal efeito
Principal hormônio regulador			
Insulina	↑ Captação de glicose ↑ Síntese de glicogênio ↓ Glicogenólise ↓ Gliconeogênese	Elevação aguda da glicemia Incretinas (GIP e GLP-1)	↓ Glicemia
Principais hormônios contrarreguladores			
Glucagon	↑ Glicogenólise ↑ Gliconeogênese	Hipoglicemia (*i. e.*, glicemia < 3 mmol/ℓ); p. ex., com exercício, estresse, refeições com elevado teor de proteína etc.	↑ Glicemia
Epinefrina	↑ Glicogenólise		
Glicocorticoides	↓ Captação de glicose ↑ Gliconeogênese ↓ Captação e utilização de glicose		
Hormônio do crescimento	↓ Captação de glicose		

GIP, peptídio inibidor gástrico; *GLP-1*, peptídeo glucagon-símile-1.

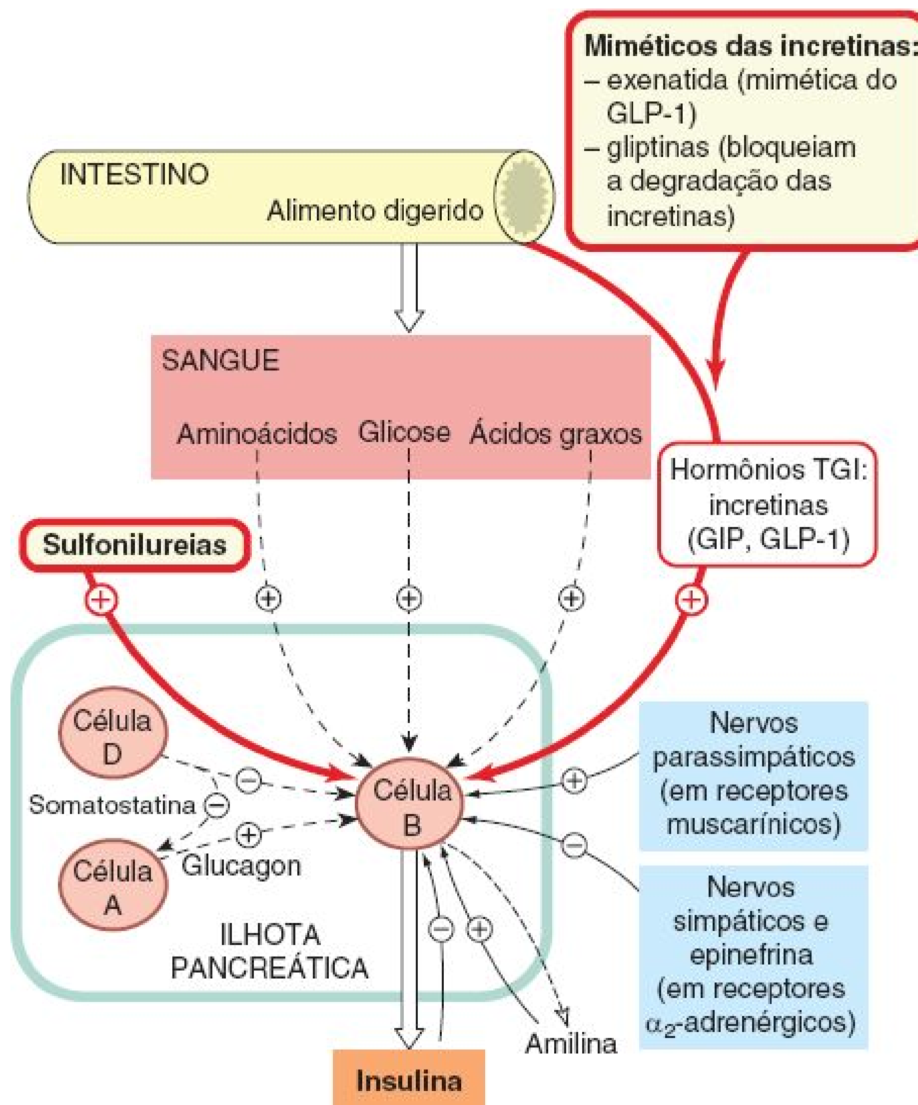


Figura 32.1 **Fatores que regulam a secreção de insulina.** A glicemia é o mais importante. Os fármacos utilizados para estimular a secreção de insulina são mostrados nos *quadros com bordas vermelhas*. O glucagon potencializa a liberação de insulina, mas se opõe a alguns de seus efeitos periféricos e aumenta os níveis glicêmicos. *GIP*, peptídio inibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*); *TGI*, trato gastrintestinal; *GLP-1*, peptídio glucagon-símile-1 (*glucagon-like peptide-1*).

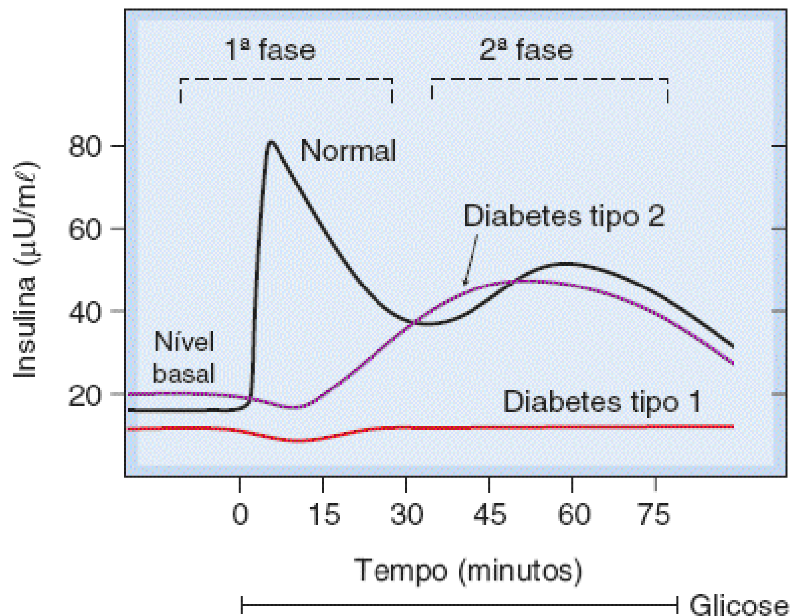


Figura 32.2 **Diagrama esquemático da liberação bifásica de insulina em resposta a uma infusão constante de glicose.** A primeira fase está ausente no diabetes melito tipo 2 (não insulinodependente), e ambas estão ausentes no diabetes melito tipo 1 (insulinodependente). A primeira fase também é produzida por aminoácidos, sulfonilureias, glucagon e hormônios do trato gastrintestinal. (Dados de Pfeifer, M.A., Halter, J.B., Porte, D. Jr., 1981. Am. J. Med. 70, 579–588.)

HORMÔNIOS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

As ilhotas de Langerhans, a zona endócrina do pâncreas, são constituídas por quatro tipos principais de células secretoras de peptídios: as células β (ou B) secretam *insulina*, as células α (ou A) secretam *glucagon*, as células δ (ou D) secretam *somatostatina*, e as células PP secretam *polipeptídio pancreático* (PP) mais um interveniente menor, as células (ou E). Estas estão presentes no desenvolvimento do pâncreas e segregam *grelina*, um hormônio peptídico que libera hormônio do crescimento e está implicado no controle do apetite (ver Capítulo 32).

▼ O PP é um peptídio de 36 aminoácidos da mesma família do neuropeptídio Y (ver Capítulo 13) e do peptídio YY (ver Capítulo 33). É liberado após a refeição e está incluído no controle da ingestão de alimentos (ver Capítulo 33), agindo em

receptores acoplados à proteína G e inibindo a secreção pancreática exócrina e a contração dos músculos liso biliar e intestinal.

A parte central de cada ilhota contém principalmente células β, as quais são as predominantes, envoltas por um manto de células α intercaladas com células δ ou PP (ver Figura 32.1). Além da insulina, as células β secretam um peptídio denominado *peptídio amiloide das ilhotas*, ou *amilina*, o qual retarda o esvaziamento gástrico e se opõe à insulina ao estimular a quebra de glicogênio no músculo estriado, além do peptídio C. O glucagon se opõe aos efeitos da insulina, aumentando a glicemia e estimulando a degradação de proteínas no músculo. A somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon. Distribui-se amplamente fora do pâncreas e é liberada pelo hipotálamo, inibindo a liberação de hormônio do crescimento pela hipófise (ver Capítulo 34).

INSULINA

A insulina foi a primeira proteína cuja sequência de aminoácidos foi identificada (pelo grupo de Sanger em Cambridge, em 1955). Consiste em duas cadeias peptídicas (uma delas contendo 21 resíduos de aminoácidos e a outra, 30) ligadas por duas pontes dissulfeto.

Sнntese e secreзro

A exemplo de outros hormônios peptídicos (ver Capítulo 19), a insulina é sintetizada como precursor (pré-proinsulina) no retículo endoplasmático rugoso. A pré-proinsulina é transportada ao complexo de Golgi, onde sofre clivagem proteolítica em proinsulina e, em seguida, em insulina e um fragmento de função incerta denominado peptídio C.[1] A insulina e o peptídio C são armazenados em grânulos nas células β e são normalmente secretados em conjunto por exocitose em quantidades equimolares, juntamente com quantidades menores e variáveis de proinsulina.

O principal fator que controla a síntese e a secreção de insulina é a concentração de glicose no sangue (ver Figura 32.1). As células β respondem tanto à concentração absoluta de glicose quanto à taxa de mudança do nível de glicemia. Outros estímulos fisiológicos à secreção de

insulina incluem aminoácidos (principalmente arginina e leucina), ácidos graxos, sistema nervoso parassimpático e *incretinas* (especialmente *GLP-1* e *GIP*). Farmacologicamente, as sulfonilureias atuam promovendo liberação de insulina.

No organismo, há uma liberação basal constante de insulina, e um aumento da glicose no sangue estimula uma descarga adicional. Essa resposta apresenta duas fases: uma fase inicial rápida, que reflete a liberação do hormônio armazenado; e uma fase tardia mais lenta, que reflete a liberação contínua do hormônio armazenado e a síntese de novo hormônio (ver Figura 32.2). A resposta encontra-se alterada no diabetes melito, conforme será discutido adiante.

Os canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) (K_{ATP}; ver Capítulo 4) determinam o potencial de repouso da membrana nas células β. A glicose penetra nas células β através de um transportador de superfície de membrana denominado Glut-2, e o subsequente metabolismo, via glicoquinase (que é a enzima glicolítica reguladora nas células β), liga a secreção da insulina à glicose extracelular. O consequente aumento do ATP nas células β bloqueia os canais de K_{ATP}, provocando despolarização membranar, a qual, por sua vez, abre os canais de cálcio dependentes de voltagem, levando a um influxo de Ca^{2+}. Isso estimula a secreção de insulina na presença de mensageiros amplificadores, incluindo diacilglicerol, ácido araquidônico não esterificado (que facilita ainda mais a entrada de Ca^{2+}) e produtos da 12-lipo-oxigenase sobre o ácido araquidônico (sobretudo ácido 12-S-*hidroxieicosatetraenoico* ou 12-*S*-HETE; ver Capítulo 18). As fosfolipases são comumente ativadas pelo Ca^{2+}; porém, o ácido araquidônico livre é liberado nas células β por uma fosfolipase A_2 sensível ao ATP e insensível ao Ca^{2+} (ASCI; do inglês, *ATP-sensitive, Ca^{2+}-insensitive*). Consequentemente, nas células β, tanto a entrada de Ca^{2+} quanto a produção de ácido araquidônico são operadas pelo ATP, estabelecendo um vínculo entre o estado energético da célula com a secreção de insulina.

A liberação de insulina é inibida pelo sistema nervoso simpático (ver Figura 32.1). A epinefrina eleva a glicemia por meio da inibição da liberação de insulina (via receptores α_2-adrenérgicos) e por promover glicogenólise

por meio dos receptores β_2 no músculo estriado e no fígado. Diversos peptídios, incluindo a somatostatina, a galanina (um ativador endógeno dos canais de K_{ATP}) e a amilina, também inibem a secreção de insulina.

Cerca de um quinto da insulina armazenada no pâncreas de um ser humano adulto é secretado diariamente. A concentração plasmática de insulina após uma noite de jejum é de cerca de 20 a 50 pmol/ℓ. A concentração plasmática de insulina está reduzida nos pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 (insulinodependente) e acentuadamente elevada naqueles com *insulinomas* (tumores funcionantes raros das células β), assim como o peptídio C, o qual é liberado concomitantemente.[2] Ela também fica elevada na obesidade e em outros estados de resistência à insulina com valores glicêmicos normais.

Ações

A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário, com efeitos sobre o fígado, a gordura e o músculo (Tabela 32.2). É um *hormônio anabólico*, ou seja, seu efeito global consiste em conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento de glicose, aminoácidos e lipídios após uma refeição. Agudamente, ela promove redução da glicemia; por conseguinte, uma queda dos níveis de insulina no plasma eleva a glicemia. As vias bioquímicas por meio das quais a insulina exerce seus efeitos são resumidas na Figura 32.3, e os aspectos moleculares de seus mecanismos são discutidos mais adiante.

Tabela 32.2 Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

Tipo de metabolismo	Células hepáticas	Células adiposas	Músculo
Metabolismo de carboidratos	↓ Gliconeogênese ↓ Glicogenólise ↑ Glicólise ↑ Glicogênese	↑ Captação de glicose ↑ Síntese de glicerol	↑ Captação de glicose ↑ Glicólise ↑ Glicogênese
Metabolismo lipídico	↑ Lipogênese ↓ Lipólise	↑ Síntese de triglicerídeos ↑ Síntese de ácidos graxos ↓ Lipólise	
Metabolismo proteico	↓ Degradação de proteínas	–	↑ Captação de aminoácidos ↑ Síntese de proteínas

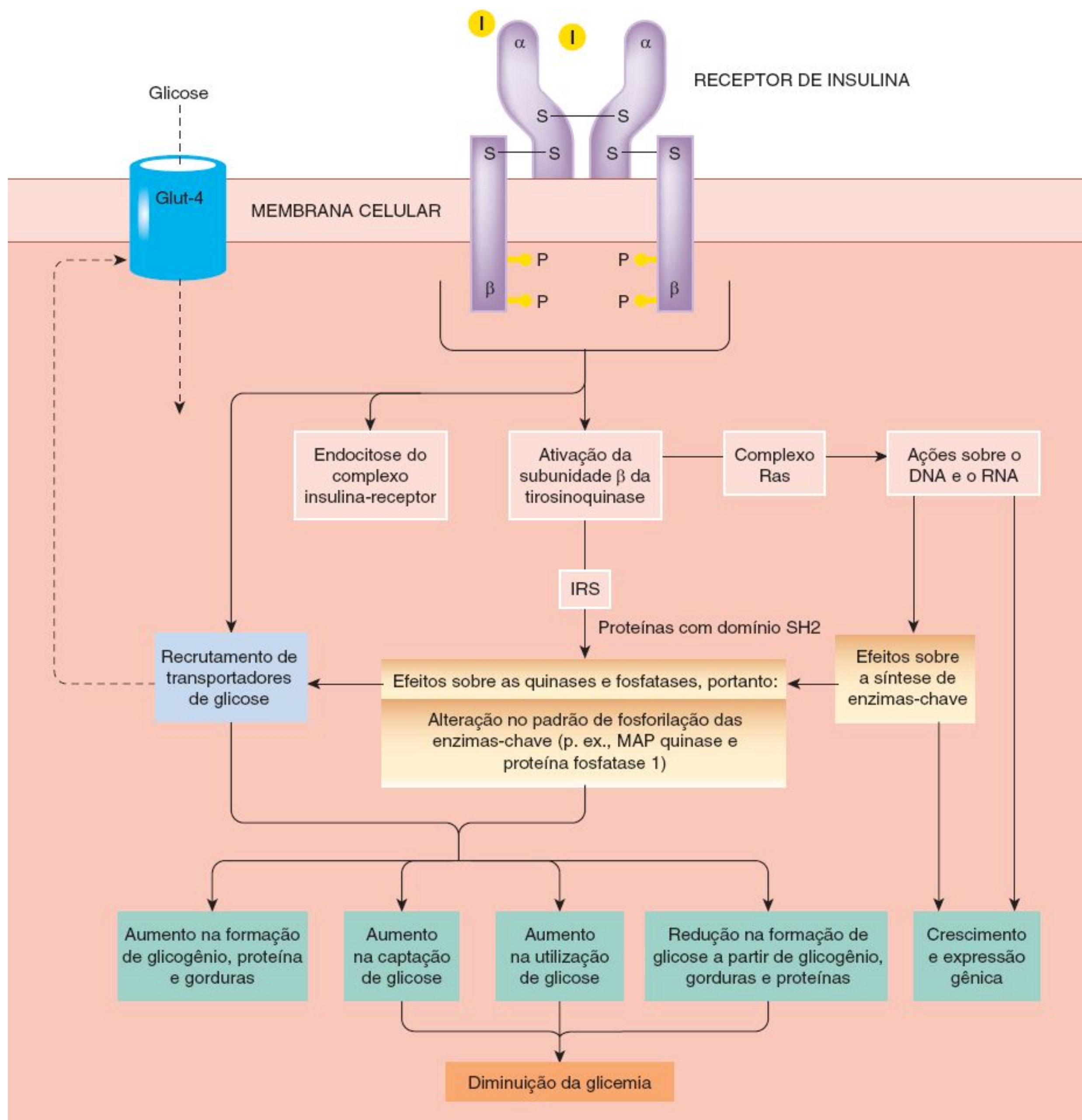


Figura 32.3 **Vias de sinalização da insulina.** *I*, insulina; *Glut-4*, transportador de glicose sensível à insulina presente em células musculares e adiposas; *IRS*, substrato do receptor de insulina (*insulin receptor substrate*) (diversas formas: 1 a 4).

A insulina influencia o metabolismo da glicose na maioria dos tecidos, principalmente o fígado, onde inibe a glicogenólise (degradação do glicogênio) e a gliconeogênese (síntese de glicose a partir de substratos não glicídicos) e, ao mesmo tempo, estimula a síntese de glicogênio. Também

aumenta a utilização da glicose na glicólise, mas o efeito principal é o de elevar as reservas de glicogênio hepático.

No músculo, ao contrário do fígado, a absorção de glicose é lenta e é o elemento limitador no metabolismo de carboidratos. A insulina origina um transportador de glicose denominado Glut-4, que está armazenado nas vesículas e, minutos depois, é expresso na superfície membranar. Isso facilita a captação de glicose e estimula a síntese do glicogênio e a glicólise.

Além do músculo, a insulina também aumenta a captação de glicose por intermédio do Glut-4 no tecido adiposo. Um dos principais produtos do metabolismo da glicose no tecido adiposo é o glicerol, o qual é esterificado com ácidos graxos para formar os triglicerídeos, afetando, assim, o metabolismo dos lipídios (ver Tabela 32.2).

A insulina aumenta a síntese de ácidos graxos e de triglicerídeos no tecido adiposo e no fígado, além de inibir a lipólise, em parte, por meio da desfosforilação e consequente inativação das lipases (ver Tabela 32.2). Ela também inibe os efeitos lipolíticos da epinefrina, do hormônio do crescimento e do glucagon, opondo-se às suas ações sobre a adenililciclase.

A insulina ainda estimula a captação de aminoácidos pelo músculo e aumenta a síntese proteica. Ela também diminui o catabolismo das proteínas e inibe a oxidação de aminoácidos no fígado.

Outros efeitos metabólicos desse hormônio incluem o transporte para o interior das células de K^+, Ca^{2+}, nucleosídios e de fosfato inorgânico.[3]

■ Efeitos da insulina a longo prazo

Além dos rápidos efeitos sobre o metabolismo exercidos pela alteração da atividade de enzimas e de proteínas transportadoras, a insulina tem ações a longo prazo que ocorrem pela modificação na síntese de enzimas. Ela é, por exemplo, um importante hormônio anabólico durante o desenvolvimento fetal, pois estimula a proliferação celular (ação mitogênica) e está envolvida no crescimento e desenvolvimento somático e visceral.

Suas ações mitogênicas representam uma grande preocupação no desenvolvimento de análogos. A **insulina glargina**, um análogo amplamente utilizado, é 6 a 8 vezes mais mitogênica do que a humana, e células de câncer de mama em cultura proliferam em resposta a concentrações próximas àquelas utilizadas na terapia com esse análogo *in vitro*, embora não

haja informação sobre alguma comparação clinicamente significativa *in vivo*. Além disso, ratos que receberam análogos de insulina de longa duração desenvolveram tumores mamários.

■ Mecanismo de азro

A insulina liga-se a um receptor específico presente na superfície de suas células-alvo. O receptor é um grande complexo glicoproteico transmembrana que pertence à família dos receptores tipo 3 acoplados à tirosinoquinase (ver Capítulo 3) e consiste em duas subunidades α e duas subunidades β (ver Figura 32.3).

Os receptores ocupados se agregam em grupos os quais são subsequentemente internalizados em vesículas, resultando em uma modulação negativa da via. A insulina internalizada é degradada no interior dos lisossomos, enquanto os receptores são reciclados e retornam para a membrana plasmática.

▼ Os mecanismos de transdução de sinais que associam a ligação do receptor aos efeitos biológicos da insulina são complexos. A autofosforilação do receptor – o primeiro passo da transdução do sinal – ocorre em consequência da dimerização, o que possibilita que cada receptor fosforile o outro, conforme explicado no Capítulo 3.

As proteínas tipo *substrato do receptor da insulina* (IRS; do inglês, *insulin receptor substrate*) sofrem rápida fosforilação da tirosina, especificamente em resposta à insulina e ao fator de crescimento insulino-símile-1, mas não a outros fatores de crescimento. O substrato mais bem caracterizado é o IRS-1, com 22 resíduos tirosina, os quais são potenciais locais de fosforilação. Ele interage com proteínas que contêm um domínio denominado SH2 (ver Capítulo 3, Figura 3.15), transmitindo, adiante, o sinal da insulina. Camundongos nocaute com deficiência de IRS-1 são hiporresponsivos ao hormônio (resistência), mas não se tornam diabéticos devido à acentuada compensação das células β, que promovem aumento da secreção

de insulina. Por outro lado, camundongos que não expressam IRS-2 não conseguem compensar e desenvolvem diabetes franco, o que implica o gene do IRS-2 como um candidato para o diabetes tipo 2 humano (as proteínas IRS são revisadas por Lavin *et al.*, 2016). A ativação da fosfatidilinositol 3-quinase pela interação do seu domínio SH2 com o IRS fosforilado apresenta diversos efeitos importantes, incluindo o recrutamento de transportadores de glicose (Glut-4) sensíveis à insulina a partir do complexo de Golgi para a membrana plasmática no músculo e nas células do tecido adiposo.

As ações a longo prazo da insulina estão associadas a efeitos sobre o DNA e o RNA, os quais são mediados, pelo menos em parte, pelo complexo de sinalização Ras – uma proteína que regula o crescimento celular e os ciclos entre uma forma ativa ligada ao GTP e uma inativa ligada ao GDP (ver Capítulos 3 e 57). A insulina desloca o equilíbrio a favor da forma ativa e desencadeia uma cascata de fosforilação que resulta na ativação da proteinoquinase ativada por mitógeno (MAP-quinase), a qual, por sua vez, ativa diversos fatores de transcrição nucleares, levando à expressão de genes que estão envolvidos tanto com o crescimento celular quanto com o metabolismo intermediário.

O uso da insulina para tratamento do diabetes melito é discutido adiante.

GLUCAGON

Sнntese e secreзro

O glucagon é um polipeptídio de cadeia única composto de 21 resíduos de aminoácidos, sintetizado principalmente nas células α das ilhotas, embora também possa ser produzido no TGI superior. Apresenta homologia considerável com outros hormônios do TGI, incluindo a secretina, o peptídio intestinal vasoativo e o GIP (ver Capítulo 31).

Os aminoácidos (principalmente a L-arginina) estimulam a secreção do glucagon, como na ingestão de uma refeição de teor proteico elevado;

entretanto, a variação diurna nas concentrações plasmáticas de glucagon é menor que para a insulina. A secreção de glucagon é estimulada por baixas concentrações de glicose e de ácidos graxos no plasma e inibida por elevadas concentrações dos mesmos. A atividade nervosa simpática e a epinefrina circulante estimulam a liberação de glucagon por intermédio dos receptores beta-adrenérgicos. A atividade nervosa parassimpática também eleva a secreção, enquanto a somatostatina, liberada pelas células δ adjacentes às células α secretoras de glucagon na periferia das ilhotas, inibe a liberação de glucagon.

Pâncreas endócrino e glicemia 

- As ilhotas de Langerhans secretam insulina pelas células β (ou B), glucagon pelas células α e somatostatina pelas células δ
- Muitos fatores estimulam a secreção de insulina, sendo a glicemia o principal deles. As incretinas, principalmente o peptídio inibidor gástrico (GIP) e o peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1), secretados, respectivamente, pelas células K e L no intestino, são também fatores importantes
- A insulina exerce ações metabólicas essenciais como hormônio de armazenamento de combustível e afeta o crescimento e a diferenciação celular. Ela também reduz a glicemia por meio de:
  - Aumento da captação de glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo através do Glut-4
  - Aumento da síntese de glicogênio
  - Diminuição da gliconeogênese
  - Redução da degradação de glicogênio
- O glucagon é um hormônio de mobilização de fontes energéticas que estimula a gliconeogênese e a glicogenólise, bem como a lipólise e a proteólise. Ele eleva a glicemia e aumenta a força de contração do coração
- O diabetes melito é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia. Existem dois tipos principais:
  - Tipo 1 (insulinodependente), com deficiência absoluta de insulina
  - Tipo 2 (não insulinodependente), com deficiência relativa de insulina associada a uma redução da sensibilidade à sua ação (resistência à insulina).

Aзxes

O glucagon eleva a glicemia e promove degradação da gordura e de proteínas. Ele age sobre receptores acoplados à proteína G específicos,

estimulando a adenililciclase, e seus efeitos são, de algum modo, semelhantes àqueles exercidos pela epinefrina por ligação a receptores beta-adrenérgicos. No entanto, diferentemente da epinefrina, seus efeitos metabólicos são mais pronunciados do que suas ações cardiovasculares. O glucagon é proporcionalmente mais ativo sobre o fígado, enquanto os efeitos metabólicos da epinefrina são mais pronunciados no músculo e no tecido adiposo. Ele ainda estimula a degradação de glicogênio e a gliconeogênese, e inibe a síntese de glicogênio e a oxidação da glicose. Assim, suas ações metabólicas sobre os tecidos-alvo são opostas àquelas exercidas pela insulina. O glucagon eleva a frequência e a força de contração do coração, embora de maneira menos marcante do que a epinefrina.

Suas indicações clínicas estão resumidas no boxe "Usos clínicos do glucagon".

Usos clínicos do glucagon 

- O glucagon pode ser administrado por via intramuscular ou subcutânea, bem como intravenosa
- Tratamento da *hipoglicemia* em pacientes inconscientes, os quais não conseguem ingerir líquidos; diferentemente da glicose intravenosa, ele pode ser administrado por indivíduos que não são médicos (p. ex., cônjuge ou equipe da ambulância). É útil quando há dificuldade em se obter um acesso venoso
- Tratamento da *insuficiência cardíaca aguda* desencadeada por antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos.

SOMATOSTATINA

A somatostatina é secretada pelas células δ das ilhotas e produzida no hipotálamo, onde inibe a liberação de hormônio do crescimento (ver Capítulo 33). Na ilhota, ela inibe a liberação de insulina e de glucagon. A **octreotida**[4] é um análogo da somatostatina de ação prolongada. Ela inibe a secreção de diversos hormônios e é utilizada clinicamente para o alívio de

sintomas de vários tumores endócrinos gastroenteropancreáticos incomuns, bem como para o tratamento da acromegalia (distúrbio endócrino causado por um tumor funcionante das células que secretam o hormônio da adeno-hipófise; ver Capítulo 34).

AMILINA (POLIPEPTHDIO AMILOIDE DAS ILHOTAS)

▼ O termo *amiloide* se refere aos depósitos de proteína amorfa presentes em diferentes tecidos e que ocorrem em uma variedade de doenças, incluindo diversas neurodegenerativas (ver Capítulo 41). São observados depósitos amiloides no pâncreas de pacientes portadores de diabetes melito, embora não se saiba se isso é funcionalmente importante. O principal componente do amiloide pancreático é um peptídio que contém 37 resíduos de aminoácidos, conhecido como polipeptídio amiloide das ilhotas, ou amilina. Ela é armazenada juntamente com a insulina nos grânulos secretores das células β e é cossecretada com a mesma. A amilina retarda o esvaziamento gástrico, e sua presença em concentrações superiores às fisiológicas estimula a degradação de glicogênio a lactato no músculo estriado. A amilina também inibe a secreção de insulina (ver Figura 32.1). Ela relaciona-se estruturalmente com a calcitonina (ver Capítulo 37) e exerce efeitos modestos similares sobre o metabolismo do cálcio e sobre a atividade dos osteoclastos. A amilina é também cerca de 50% idêntica ao peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, ver Capítulo 19), e a administração de elevadas doses intravenosas promove vasodilatação, presumivelmente causada por uma ação sobre os receptores do CGRP.

A **pranlintida**, um análogo da amilina com três substituições de prolina que reduzem a sua tendência para agregar em fibrilas insolúveis, está aprovada nos EUA para tratar pacientes com diabetes tipo 1 e para os diabéticos do tipo 2 que utilizem insulina no momento das refeições, mas que não

alcançaram um controle satisfatório da glicose. É injetada subcutaneamente antes de cada refeição principal como um adjunto da insulina, reduzindo as necessidades do hormônio. A pranlintida reduz a velocidade do esvaziamento gástrico e a elevação pós-prandial do glucagon. Os efeitos adversos incluem hipoglicemia e náuseas; por isso, está contraindicada em pacientes com mobilidade gástrica reduzida (gastroparesia), uma complicação da neuropatia autonômica diabética (Younk *et al.*, 2011).

INCRETINAS

Na década de 1930, La Barre sugeriu que a secretina bruta continha dois princípios ativos: a "excretina", a qual estimulava o pâncreas exócrino, e a "incretina", a qual estimulava a liberação de insulina. Ele propôs também que a incretina seria uma possível molécula para tratamento do diabetes. A "excretina" não se tornou popular, talvez porque, pelo menos ao ouvido anglo-saxão, o nome se assemelhe a outras funções corporais; todavia, o termo "incretina" se tornou cada vez mais forte, e cerca de 80 anos após seu surgimento, foram liberados para uso médico diversos fármacos que agem com base nas incretinas (ver adiante). Foi comprovado que a ação das incretinas se deve aos hormônios peptídicos liberados pelo intestino, principalmente o *GIP* e o *GLP-1*. Ambos são membros da superfamília dos peptídios semelhantes ao glucagon (ver Capítulo 19). O GIP é um peptídio que contém 42 aminoácidos e é armazenado e secretado pelas células K enteroendócrinas no duodeno e no jejuno proximal. O GLP-1 é secretado pelas células L, as quais apresentam uma distribuição mais disseminada ao longo do intestino, incluindo o íleo, o cólon e as porções mais proximais. São secretadas duas formas de GLP-1 após uma refeição: GLP-1(7 a 37) e GLP-1(7 a 36) amida; ambas com potência semelhante. A maior parte da atividade circulante é decorrente do GLP-1(7 a 36) amida. A liberação de GIP e de GLP-1 pelo alimento ingerido provoca um estímulo precoce à liberação de insulina antes que a glicose absorvida ou outros produtos da digestão alcancem as células da ilhota pelo sangue que circula no sistema porta (ver Figura 32.1). Além de estimularem a secreção de insulina, ambos os hormônios inibem a secreção pancreática de glucagon e retardam a taxa de absorção do alimento digerido por meio da redução do esvaziamento gástrico. Eles também estão implicados no controle da ingesta alimentar,

alterando o apetite e a saciedade (ver Capítulo 33). Os efeitos do GIP e do GLP-1 são rapidamente interrompidos pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Ela é uma glicoproteína de membrana com uma especificidade relativamente ampla por seus substratos e tem sido envolvida na supressão de tumores malignos e na aterogênese (Waumans *et al.*, 2015); entretanto, estão licenciados inibidores para tratar o diabetes.

DIABETES MELITO

O diabetes melito é um distúrbio metabólico crônico caracterizado por elevadas concentrações de glicose no sangue – hiperglicemia (glicose plasmática de jejum > 7,0 mmol/ℓ, ou glicose plasmática > 11,1 mmol/ℓ, 2 h após uma refeição) – causadas por deficiência de insulina, frequentemente combinada com resistência a ela. Existem dois tipos principais de diabetes melito:

1. **Diabetes tipo 1:** previamente conhecido como diabetes melito insulinodependente (DMID) ou diabetes de início juvenil, em que há uma insuficiência absoluta de insulina
2. **Diabetes tipo 2:** previamente conhecido como diabetes melito não insulinodependente (DMNID) ou diabetes de início no adulto, em que há uma insuficiência relativa de insulina associada a uma sensibilidade reduzida à sua ação (resistência à insulina).

A hiperglicemia ocorre devido à liberação descontrolada de glicose pelo fígado associada a uma redução na captação de glicose pelo músculo esquelético, com diminuição da síntese de glicogênio. A insuficiência de insulina provoca atrofia muscular, causada pelo aumento da degradação proteica e da síntese reduzida de proteínas. A cetoacidose diabética é uma emergência aguda observada predominantemente em pacientes com diabetes tipo 1. Essa condição ocorre na ausência de insulina, devido a uma degradação acelerada das gorduras em acetIL-CoA, que, na ausência de metabolismo aeróbio dos carboidratos, é convertida em acetoacetato e β-hidroxibutirato (que provocam acidose) e acetona (uma cetona).

Diversas complicações surgem como consequência das alterações metabólicas do diabetes, frequentemente ao longo de vários anos. Muitas

delas resultam de doença dos vasos sanguíneos, sejam eles de grande calibre (doença macrovascular) ou de pequeno calibre (microangiopatia). A disfunção do endotélio vascular (ver Capítulo 23) é um evento crítico e precoce no desenvolvimento das complicações vasculares. Os radicais livres derivados do oxigênio, a proteinoquinase C e os produtos não enzimáticos da glicose e da albumina, denominados *produtos terminais de glicação avançada* (AGE; do inglês, *advanced glycation end products*), têm sido envolvidos nessa disfunção. A doença macrovascular consiste em ateromatose acelerada (ver Capítulo 24) e suas complicações trombóticas (ver Capítulo 25), as quais são mais comuns e mais graves em pacientes diabéticos. A microangiopatia é uma característica distinta do diabetes melito e afeta particularmente a retina, os rins e os nervos periféricos. O diabetes melito é a causa mais comum da insuficiência renal crônica, um problema grave e em franco crescimento, além de um fardo pesado para a sociedade e para os pacientes. A coexistência de hipertensão promove dano renal progressivo, e o tratamento da hipertensão retarda a progressão da nefropatia diabética e reduz o risco de infarto do miocárdio. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os antagonistas do receptor da angiotensina (ver Capítulo 23) são mais eficazes na prevenção da nefropatia diabética do que outros agentes anti-hipertensivos, talvez porque impeçam os efeitos fibroproliferativos da angiotensina II e da aldosterona.

A neuropatia diabética[5] está associada ao acúmulo de metabólitos osmoticamente ativos da glicose, produzidos pela ação da aldose redutase; porém, os *inibidores da aldose redutase* não são eficazes como agentes terapêuticos (ver Farmer *et al.*, 2012, para revisão sobre o tema).

O diabetes tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade, mas os pacientes comumente são jovens (crianças ou adolescentes) e não obesos quando surgem os primeiros sintomas. Existe uma predisposição genética, com uma incidência de 10 a 15% nos familiares de primeiro grau e uma forte associação com determinados antígenos histocompatíveis (tipos HLA). A baixa concordância entre gêmeos idênticos sugere que sejam necessários fatores ambientais como infecções virais (p. ex., o vírus coxsackie ou ecovírus) para que indivíduos com predisposição genética desenvolvam a doença. A infecção viral pode lesar as células β pancreáticas e expor antígenos que deflagram um processo autoimune que se autoperpetua. O paciente só se torna francamente diabético quando mais de 90% das células

β pancreáticas foram destruídos. Essa história natural do diabetes fornece uma tentadora possibilidade de intervenção no estágio pré-diabético, e diversas estratégias foram discutidas, incluindo o uso de imunossupressores, a terapia precoce com insulina, o emprego de antioxidantes, nicotinamida e muitas outros. Até o momento, todas as tentativas foram decepcionantes, mas esse campo de pesquisa permanece altamente ativo.

O diabetes tipo 2 é acompanhado tanto de resistência à insulina (a qual precede a manifestação franca da doença) quanto de comprometimento da secreção dela, ambos importantes na sua patogenia. Esses pacientes são frequentemente obesos, e, em geral, a doença se manifesta na vida adulta, sendo que a incidência aumenta progressivamente com a idade, à medida que a função das células β declina. O tratamento é inicialmente com dieta, embora os antidiabéticos orais se tornem necessários e, em último caso, a maior parte dos pacientes se beneficie de insulina exógena. Estudos prospectivos demonstraram uma deterioração contínua no controle do diabetes[6] com o aumento da idade e a duração da doença.

Na Figura 32.2, é apresentada a secreção de insulina (basal e em resposta aos alimentos) em um paciente com diabetes tipo 1 e tipo 2 por oposição a um controle saudável.

Existem muitos outros tipos menos comuns de diabetes melito além das duas principais apresentadas anteriormente, como síndromes associadas a autoanticorpos dirigidas contra receptores de insulina que provocam uma grave resistência ao hormônio, tumores funcionais das células α, “glucagonomas” e muitas outras raridades. A hiperglicema também pode constituir um efeito adverso clinicamente importante de vários fármacos, incluindo glicocorticoides (ver Capítulo 34), doses altas de diuréticos tiazídicos (ver Capítulo 30) e muitos dos inibidores da protease utilizados no tratamento da infecção pelo HIV (ver Capítulo 53).

FБRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELITO

Os principais tipos de fármacos utilizados são:

- Agentes administrados por injeção

    - Insulina, nas várias formas e formulações (usada no diabetes tipos 1 e 2)
    - Miméticos da incretina (p. ex., **exenatida**, **liraglutida**)
- Agentes orais (usados no diabetes tipo 2)
    - Biguanidas (p. ex., **metformina**)
    - Sulfonilureias (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**, **glipizida**) e fármacos relacionados (p. ex., **repaglinida**, **nateglinida**)
    - Tiazolidinedionas (p. ex., **pioglitazona**)
    - Gliptinas (p. ex., **sitagliptina**)
    - Inibidores do transporte da glicose (p. ex., **empagliflozina**).

Tratamento com insulina

Os efeitos da insulina e seus mecanismos de ação foram descritos anteriormente. Aqui serão abordados os aspectos farmacocinéticos e os efeitos adversos, ambos os quais são de suma importância na sua aplicação terapêutica. Antigamente, a insulina para uso clínico era de origem porcina ou bovina; porém, atualmente, ela é quase inteiramente humana (produzida em sistemas de expressão pela tecnologia do DNA recombinante, ver Capítulo 5). As insulinas animais eram passíveis de provocar uma resposta imune, o que é improvável no caso das humanas recombinantes. Muito embora a insulina recombinante seja mais consistente no que se refere à qualidade do que as insulinas extraídas do pâncreas de animais recém-abatidos, as doses ainda são quantificadas em termos de unidades de atividade (ver Capítulo 8), com as quais médicos e pacientes são familiarizados, em detrimento das unidades de massa.

■ Aspectos farmacocinéticos e preparações de insulina

A insulina é degradada no TGI e, em geral, é administrada por injeção subcutânea, mas também intravenosa ou intramuscular em situações de emergência. A insulina intraperitoneal pode ser utilizada em casos raros em pacientes com diabetes, por meio de uma bomba de infusão contínua ou diálise peritoneal ambulatorial, para aqueles com insuficiência renal em fase

terminal. Outras abordagens em potencial incluem a incorporação de insulina em microesferas de polímero biodegradável como uma formulação de liberação lenta, e sua encapsulação com uma lectina em uma membrana permeável à glicose.[7] Uma vez absorvida, a insulina apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 min. É inativada enzimaticamente no fígado e no rim, e 10% são eliminados na urina. A ocorrência de comprometimento renal reduz as necessidades de insulina.

Um dos principais problemas no uso da insulina consiste em evitar as amplas flutuações observadas nas concentrações plasmáticas e, consequentemente, na glicemia. Diferentes formulações variam em relação ao tempo de pico de efeito e à duração da ação. A *insulina solúvel* produz uma ação rápida e pouco duradoura. As preparações de ação mais prolongadas são produzidas por precipitação da insulina com protamina ou com zinco, formando, com isso, cristais sólidos amorfos finamente divididos ou relativamente insolúveis, que são injetados como suspensão a partir da qual a insulina é lentamente absorvida. Essas preparações incluem a *insulina isófana* e as *suspensões de insulina zíncica* amorfa ou cristalina. Estão disponíveis no mercado combinações em proporções fixas de diferentes formulações de insulina.

Mais recentemente, as modificações de moléculas de insulina têm-se concentrado em duas áreas diferentes: uma é a produção de moléculas com um início de ação mais rápido para cobrir a hora das refeições, e a outra são as formulações de ação prolongada. O desenvolvimento de análogos de ação rápida baseia-se na substituição de aminoácidos que promovem a formação de monômeros de insulina para absorção mais rápida, enquanto reduzem a agregação de dímeros e hexâmeros de insulina (Atkin *et al.*, 2015). Exemplos desses análogos incluem a insulina asparte, a insulina lispro e a insulina glulisina, as quais envolvem diferentes trocas de aminoácidos em posições tais como B28 e B29 na molécula de insulina. Esses análogos atuam mais rapidamente (têm início de ação < 15 min e alcançam, em geral, o pico de concentrações em 40 a 70 min após a injeção), mas com uma duração menor do que a insulina natural. Essa característica possibilita que os pacientes se injetem imediatamente antes do início da refeição, em vez dos 30 min antes de comerem no caso da insulina humana.

Os análogos da insulina basal ou de longa ação são concebidos com a intenção oposta, designadamente para proporcionar um fornecimento basal constante de insulina e mimetizar a secreção pós-absortiva fisiológica da insulina basal. A **insulina glargina**, que é uma solução clara, forma um microprecipitado no pH fisiológico no tecido subcutâneo, e a absorção é prolongada a partir do local subcutâneo da injeção. Em contraste, a injeção subcutânea de **insulina detemir** condiciona as moléculas a juntarem-se mais avidamente, retardando, assim, a absorção para a circulação (Atkin *et al.*, 2015). A **insulina degludeca** é formada pela adição de uma cadeia lateral de ácido graxo à insulina humana, e as moléculas resultantes juntam-se para formar um depósito de extensos multi-hexâmeros após a injeção subcutânea. Os monômeros da insulina degludeca dissociam-se lentamente desse depósito, fornecendo, desse modo, uma duração de ação prolongada, com menos de 40 horas.

São utilizados vários esquemas posológicos. Determinados pacientes portadores de diabetes tipo 1 injetam uma combinação de insulina de curta ação com insulina de ação intermediária 2 vezes/dia, antes do desjejum e antes do jantar. Melhor controle da glicose no sangue pode ser alcançado com múltiplas injeções diárias de análogos de insulina administrados com as refeições e um análogo da insulina basal injetado 1 vez/dia (frequentemente à noite). As bombas de insulina são utilizadas no hospital para controlar a glicose sanguínea de modo agudo e estão também disponíveis em um modo portátil, que oferece uma infusão subcutânea contínua para os pacientes ambulatoriais. As mais sofisticadas controlam a dosagem por meio de um sensor que mede continuamente a glicose do sangue, mas ainda não são usadas rotineiramente. A solução utilizada, aparentemente lógica, é limitada pela complexidade dos efeitos da insulina no metabolismo intermediário (ver Tabela 32.2, Figura 32.3), os quais são capturados de maneira imperfeita pela tecnologia existente de monitoramento contínuo da glicose, e pelos riscos de infecção.

■ Efeitos adversos

O principal efeito adverso da insulina é a hipoglicemia, que é comum e, se muito grave, pode causar danos cerebrais ou morte súbita cardíaca. No estudo Diabetes Control and Complications Trial, mencionado

anteriormente, a terapia intensiva com o hormônio resultou em um aumento de 3:1 nos episódios hipoglicêmicos graves em comparação com os cuidados usuais. Em casos de hipoglicemia, ingere-se uma bebida ou um alimento doce, ou, se o paciente estiver inconsciente, administra-se glicose intravenosa ou glucagon intramuscular (ver boxe “Usos clínicos do glucagon”). Uma hiperglicemia de rebote (“efeito de Somogyi”) pode seguir-se à hipoglicemia induzida por insulina devido à liberação de hormônios contrarreguladores, como epinefrina, glucagon e glicocorticoides. Tal fato pode causar hiperglicemia antes do desjejum após uma crise de hipoglicemia durante o sono, a qual não é percebida e que ocorre nas primeiras horas da manhã. Por isso, é essencial avaliar a possibilidade de se evitar o erro de aumentar (em vez de reduzir) a dose noturna de insulina nessa situação.

A alergia à insulina humana não é comum, muito embora possa ocorrer. Ela pode manifestar-se sob a forma de reações locais ou sistêmicas. A resistência à insulina como consequência da formação de anticorpos é rara. As preocupações teóricas a respeito dos efeitos mitogênicos dos análogos da insulina foram mencionadas anteriormente.

Usos clínicos da insulina e outros fármacos hipoglicemiantes injetáveis



- Os pacientes portadores de *diabetes tipo 1* necessitam de tratamento com **insulina** a longo prazo:
  - Com frequência, combina-se uma preparação de ação intermediária (p. ex., a **insulina isófana**) ou um análogo de ação prolongada (p. ex., a **insulina glargina**) com uma insulina solúvel ou um análogo de curta duração (p. ex., a **insulina lispro**), administrada antes das refeições
- A **insulina solúvel** é utilizada (via intravenosa) no tratamento de emergências hiperglicêmicas (p. ex., a *cetoacidose diabética*)
- Aproximadamente um terço dos pacientes portadores de *diabetes tipo 2* acaba necessitando de tratamento com **insulina**
- Utiliza-se a insulina no tratamento a curto prazo de pacientes portadores de diabetes tipo 2 ou com intolerância à glicose durante eventos intercorrentes (p. ex., cirurgias, infecções, infarto do miocárdio)
- Durante a gravidez, para o *diabetes gestacional* não controlado apenas com a dieta
- Tratamento de emergência da *hiperpotassemia*: a **insulina** é administrada juntamente com a glicose com a finalidade de reduzir o K^+ extracelular por meio de redistribuição para o interior das células
- **Agonista do GLP-1** para o diabetes tipo 2 em adição aos agentes orais para melhorar o controle e a perda de peso.

■ Biguanidas

A **metformina**[8] (presente no lilás francês, *Galega officinalis*, utilizada na medicina tradicional durante séculos para tratar o diabetes melito) é a única biguanida aplicada clinicamente no tratamento do diabetes tipo 2, para o qual é agora um fármaco de primeira escolha.

Ações e mecanismo

O alvo ou alvos moleculares por meio dos quais as biguanidas atuam permanecem pouco claros, mas as suas ações bioquímicas estão bem compreendidas e incluem:

- Redução da produção da glicose hepática (gliconeogênese), que está aumentada de maneira acentuada no diabetes tipo 2
- Aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético (*i. e.*, reduz a insulinorresistência)
- Redução da absorção de carboidratos pelo intestino
- Aumento da oxidação de ácidos graxos
- Redução das lipoproteínas circulantes de baixa e alta densidades (LDL e VLDL, respectivamente, ver Capítulo 24).

A redução da gliconeogênese hepática é especialmente importante. A metformina diminui a produção de glicose hepática direta ou indiretamente pela inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (Viollet *et al.*, 2012). O resultante aumento de monofosfato de adenosina (AMP) ativa a proteinoquinase do AMP ativado (AMPK), o qual é um regulador importante da homeostase da energia nos eucariotos (Myers *et al.*, 2017). A ativação do AMPK no duodeno desencadeia a liberação de GLP-1, o qual estimula a rede vagal intestino-cérebro-fígado, que regula a produção da glicose hepática (Duca *et al.*, 2015). A administração crônica de metformina altera a recirculação dos ácidos biliares e a composição do microbioma intestinal no tipo 2, levando a uma secreção aumentada de GLP-1 nos pacientes diabéticos (Napolitano *et al.*, 2014).

A metformina tem meia-vida de cerca de 3 h e é eliminada de maneira inalterada na urina.

Efeitos adversos

A metformina, ao mesmo tempo que previne a hiperglicemia, *não* causa hipoglicemia, e os efeitos indesejáveis mais comuns incluem os distúrbios gastrintestinais relacionados com a dose (p. ex., anorexia, diarreia, náuseas), os quais são, em geral, mas nem sempre, transitórios. A ocorrência de acidose láctica é rara, mas pode ser um efeito tóxico potencialmente fatal. Assim, a metformina não deve ser administrada de rotina a pacientes

portadores de doença renal ou hepática, doença pulmonar hipóxica ou choque, pois estão mais predispostos ao desenvolvimento de acidose láctica, uma vez que apresentam redução na taxa de eliminação do fármaco ou menor oxigenação tecidual. O medicamento também deve ser evitado em outras situações que predisponham ao desenvolvimento de acidose láctica, incluindo intoxicação por álcool e algumas formas de miopatia mitocondrial que estão associadas ao diabetes melito. O uso a longo prazo pode interferir na absorção da vitamina B_{12}.

Uso clínico

A metformina é utilizada para tratar pacientes portadores de diabetes tipo 2. Ela não estimula o apetite e é a primeira escolha na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 que são obesos, assumindo-se que não apresentem comprometimento das funções renal ou hepática. Pode ser combinada com outros agentes que diminuem a glicose sanguínea se esta não estiver controlada adequadamente. Além do diabetes tipo 2, outros usos em potencial incluem demais síndromes que acompanham a resistência à insulina, incluindo síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática não alcoólica, diabetes gestacional e algumas formas de puberdade prematura.

■ Sulfonilureias

As sulfonilureias foram desenvolvidas após a observação casual de que um derivado da sulfonamida (utilizado no tratamento da febre tifoide) causava hipoglicemia. Estão disponíveis no mercado diversas formas do fármaco, e as primeiras a serem utilizadas terapeuticamente foram a **tolbutamida** e a **clorpropamida**. A clorpropamida tem uma ação de longa duração, e uma fração substancial é eliminada na urina. Consequentemente, ela pode causar hipoglicemia grave, especialmente nos pacientes idosos cuja função renal declina de maneira inevitável, mas insidiosa (ver Capítulo 30). Provoca rubor após o consumo de álcool, devido a um efeito semelhante ao do dissulfiram (ver Capítulo 50), e exerce ação semelhante à do hormônio antidiurético sobre o néfron distal, produzindo hiponatremia e intoxicação hídrica. Williams (1994) comenta que "a clorpropamida consagrada pelo tempo, porém idiossincrásica, já deveria ter sido abandonada". No entanto, a tolbutamida continua sendo útil. As assim denominadas sulfonilureias de

segunda geração (p. ex., **glibenclamida** e **glipizida**; Tabela 32.3) são mais potentes, mas seu efeito hipoglicemiante máximo não é maior, e o controle da glicemia não é melhor do que o obtido com a tolbutamida. Todos esses fármacos contêm uma porção de sulfonilureia e agem do mesmo modo; porém, distintas substituições resultam em diferenças na farmacocinética e, portanto, na duração da ação (ver Tabela 32.3).

Mecanismo de ação

A principal ação das sulfonilureias se dá sobre as células β (ver Figura 32.1), estimulando a secreção de insulina e reduzindo, desse modo, os níveis de glicose no plasma. Existem locais de ligação de alta afinidade para as sulfonilureias nos canais de K_{ATP} (ver Capítulo 4) na superfície da membrana das células β; o grau de afinidade de várias delas correlaciona-se à sua potência na estimulação da liberação de insulina. O bloqueio da ativação dos canais K_{ATP} pelas sulfonilureias causa despolarização das células β, entrada de Ca^{2+} e secreção de insulina. É possível comparar esse efeito com o controle fisiológico da secreção de insulina (ver Figura 32.1).

Tabela 32.3 Fármacos hipoglicemiantes orais – sulfonilureias.

Fármaco	Potência relativa[a]	Duração de ação e meia-vida (horas)	Aspectos farmacocinéticos[b]	Comentários gerais
Tolbutamida	1	6 a 12 (4)	Parte do fármaco é convertida no fígado em hidroxitolbutamida, que é pouco ativa; parte sofre carboxilação a um composto inativo Eliminação renal	Fármaco seguro; menor probabilidade de causar hipoglicemia Pode diminuir a captação de iodo pela tireoide Contraindicado na insuficiência hepática

Glibenclamida[c]	150	18 a 24 (10)	Parte do fármaco é oxidada no fígado, formando produtos moderadamente ativos, os quais são eliminados na urina; 50% são eliminados inalterados nas fezes	Pode causar hipoglicemia O metabólito ativo acumula-se na insuficiência renal
Glipizida	100	16 a 24 (7)	Alcança níveis plasmáticos máximos em 1 h A maior parte é metabolizada no fígado a produtos inativos, os quais são eliminados na urina; 12% são eliminados nas fezes	Pode causar hipoglicemia Apresenta efeito diurético Apenas produtos inativos se acumulam na insuficiência renal

[a]Em relação à tolbutamida. [b]Todos esses fármacos circulam altamente ligados a proteínas (90 a 95%).

[c]Denominada gliburida nos EUA.

Aspectos farmacocinéticos

As sulfonilureias são bem absorvidas após a administração por via oral, e a maioria alcança as concentrações plasmáticas máximas em 2 a 4 h, sendo que a duração da ação varia (ver Tabela 32.3). Todas se ligam fortemente à albumina plasmática e estão envolvidas em interações com outros fármacos (p. ex., salicilatos e sulfonamidas) que competem por esses pontos de ligação (ver Capítulo 9). A maior parte das sulfonilureias (ou seus metabólitos ativos) é eliminada na urina, de modo que sua ação está aumentada e prolongada nos idosos e nos pacientes portadores de doença renal.

Além disso, maioria das sulfonilureias atravessa a placenta e está presente no leite materno; portanto, seu uso está contraindicado durante a gravidez e a lactação.

Efeitos adversos

As sulfonilureias são geralmente bem toleradas, e as ações indesejáveis são descritas na Tabela 32.3. O efeito adverso mais comum é a hipoglicemia, a qual pode ser grave e prolongada; a incidência é maior com os fármacos de longa duração, como a clorpropamida e a glibenclamida, e as menores incidências ocorrem com a tolbutamida. É melhor evitar o uso da glibenclamida no indivíduo idoso e nos pacientes que apresentam comprometimento renal, mesmo que leve, devido ao risco de hipoglicemia. As sulfonilureias ainda estimulam o apetite e, frequentemente, levam a um aumento ponderal. Tal fato é uma preocupação importante em pacientes diabéticos obesos, pois cerca de 3% deles apresentam desconforto gastrintestinal. Podem ocorrer também erupções alérgicas, e a lesão de medula óssea (ver Capítulo 58), embora rara, pode ser uma complicação grave.

Durante o infarto agudo do miocárdio em pacientes diabéticos e alguns dias depois dele, a insulina deve substituir o tratamento com sulfonilureias. Essa substituição está associada a uma redução substancial na mortalidade a longo prazo, embora continue sendo incerto se isso ocorre devido a um efeito benéfico específico da insulina ou para evitar um efeito deletério das sulfonilureias nessa situação, ou ambos. Outra questão problemática é estabelecer se a terapia prolongada com fármacos hipoglicemiantes orais acarreta efeitos adversos cardiovasculares. Teoricamente, o bloqueio dos canais K_{ATP} no coração e no tecido vascular poderia desencadear efeitos adversos, e um estudo observacional constatou um risco aumentado de morte e de doença cardiovascular durante o seguimento, até 8 anos, em pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 tratados com sulfonilureias, em comparação com pacientes tratados com metformina (Evans *et al.*, 2006).

Interações medicamentosas

Diversos fármacos aumentam os efeitos hipoglicemiantes das sulfonilureias. Foi relatado que anti-inflamatórios não esteroidais, varfarina, alguns uricosúricos (p. ex., a **sulfimpirazona**), álcool, inibidores da monoamina oxidase, alguns agentes antibacterianos (incluindo sulfonamidas, **trimetoprima** e **cloranfenicol**) e alguns antifúngicos imidazólicos produzem hipoglicemia grave quando administrados em conjunto com as

sulfonilureias. A provável base para a maioria dessas interações consiste na competição pelas enzimas de metabolismo, mas a interferência na ligação com as proteínas plasmáticas ou com mecanismos de transporte que facilitam a excreção também pode desempenhar algum papel.

Os agentes que diminuem a ação das sulfonilureias sobre a glicemia incluem os diuréticos tiazídicos (ver Capítulos 22 e 30) em doses elevadas e os corticosteroides (interações farmacodinâmicas).

Uso clínico

As sulfonilureias são utilizadas para tratar o diabetes tipo 2 em seus estágios mais iniciais; todavia, uma vez que esses fármacos requerem a presença de células β funcionantes, eles não são úteis no tratamento do diabetes tipo 1 ou nos estágios mais tardios do diabetes tipo 2, podendo ser associados à metformina.

Outros f6rmacos que estimulam a secre3ro de insulina

Foram desenvolvidos diversos fármacos que agem da mesma maneira que as sulfonilureias, por meio do bloqueio do receptor delas nos canais K_{ATP} nas células β pancreáticas; no entanto, tais medicamentos não apresentam a porção sulfonilureia. Esse grupo de fármacos inclui a **rapaglinida** e a **nateglinida**, as quais, embora muito menos potentes do que a maioria das sulfonilureias, têm rápidos início e fim de ação, o que leva a uma curta duração do efeito e baixo risco de hipoglicemia.[9] Esses fármacos são administrados logo após as refeições, a fim de reduzir o aumento pós-prandial da glicemia nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não são corretamente controlados com dieta e exercício. Eles podem causar menor ganho ponderal do que as sulfonilureias convencionais. Mais tardiamente no curso da doença, eles podem ser associados à metformina ou a outros agentes hipoglicemiantes orais. Diferentemente da glibenclamida, esses fármacos são relativamente seletivos para os canais K_{ATP} presentes nas células β em detrimento dos K_{ATP} existentes no músculo liso vascular.

■ Tiazolidinadionas (glitazonas) | Pioglitazona

As tiazolidinadionas (ou *glitazonas*) foram desenvolvidas após a observação casual de que um análogo do **clofibrato**, a **ciglitazona**, que estava sendo estudada devido aos seus efeitos sobre os lipídios, reduziu a glicemia de maneira inesperada. A ciglitazona provocava toxicidade hepática, e essa classe de fármacos, apesar de um considerável sucesso comercial, foi marcada por efeitos adversos (principalmente cardiovasculares), retirada dos mercados regulamentares e controvérsia.Nenhum ensaio clínico desses agentes demonstrou um efeito benéfico na mortalidade; eles foram autorizados com base nos efeitos estatisticamente significativos na hemoglobina A1c (um marcador substituto do estado de diabetes melito a longo prazo) e de importância clínica incerta. A **pioglitazona** é o único fármaco dessa classe que continua tendo uso clínico; seus predecessores, rosiglitazona e troglitazona, enfrentaram uma ação regulamentar devido ao risco aumentado de ataques cardíacos e danos hepáticos, respectivamente (na época, uma *causa célebre* e muito dispendiosa para as empresas envolvidas).

Efeitos

Os efeitos das tiazolidinadionas sobre a glicemia são de início lento, e a ação máxima alcançada ocorre apenas com 1 a 2 meses após o início do tratamento. Elas atuam por meio do reforço da eficácia da insulina endógena, reduzindo, desse modo, a produção de glicose no fígado e aumentando a sua captação no músculo.

Elas também diminuem a quantidade necessária de insulina exógena para manter determinado nível de glicemia em aproximadamente 30%. A redução das concentrações de glicose no sangue é acompanhada da diminuição nas concentrações de insulina e de ácidos graxos livres. É comum um ganho ponderal de 1 a 4 kg, que estabiliza em um período de 6 a 12 meses. Parte desse ganho ponderal é atribuível à retenção hídrica, pois há um aumento no volume plasmático de até 500 mℓ, com uma redução concomitante na concentração de hemoglobina causada pela hemodiluição. Ocorre também aumento no fluido extravascular e na deposição de gordura no tecido subcutâneo (em contraste com a gordura visceral).

Mecanismo de ação

As tiazolidinadionas ligam-se a um receptor nuclear denominado *receptor-γ ativado por proliferadores de peroxissomo* (PPAR, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*), o qual forma um complexo com o receptor de retinoide X (RXR; ver Capítulo 3).[10] Permanece um mistério o fato de que a homeostasia da glicose deve responder de modo tão marcante aos fármacos que se ligam a receptores encontrados principalmente nas células do tecido adiposo; diante disso, foi sugerido que uma provável explicação seria uma reestruturação do ciclo glicose-ácido graxo (Randle) por meio da redução de ácidos graxos livres.

Efeitos adversos

Os dados de ensaios clínicos demonstraram um risco significativamente aumentado de uma série de efeitos adversos com a pioglitazona, incluindo insuficiência cardíaca, fraturas ósseas, edema e ganho de peso (Liao *et al.*, 2017). As glitazonas são atualmente utilizadas com muito menos frequência.

Uso clínico

A pioglitazona tem um efeito aditivo com outros antidiabéticos orais em termos de efeito glicemia, e existe em comercialização um comprimido combinado com metformina.

■ Inibidores da α-glicosidase

A **acarbose**, um inibidor da α-glicosidase intestinal, é utilizada nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 cuja doença é controlada de maneira inadequada com a dieta ou sem outros agentes. Ela retarda a absorção de carboidratos, reduzindo a elevação da glicemia pós-prandial. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com a sua ação principal e consistem em flatulência, fezes amolecidas ou diarreia, dor abdominal e sensação de plenitude. De modo semelhante à metformina, esse fármaco pode ser de particular importância nos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2, além de poder ser administrado em conjunto com a metformina.

■ F6rmacos que mimetizam as incretinas e outros relacionados

A **exenatida** é uma versão sintética da *exendina-4*, um *Galega officinalis* encontrado na saliva do monstro-de-gila (um lagarto que presumivelmente desenvolveu essa característica como meio de capturar suas presas provocando hipoglicemia).

Os agonistas do GLP-1 diminuem a glicose no sangue após uma refeição ao aumentar a secreção de insulina, suprimindo a de glucagon e atrasando o esvaziamento gástrico. Eles reduzem a ingestão de alimentos (pelo efeito na saciedade, ver Capítulo 33) e estão associados a modesta diminuição do peso, além de diminuírem a acumulação de gordura hepática.

Os agonistas GLP-1 são administrados por injeção subcutânea, seja 1 vez/dia (exenatida, **liraglutida**, **lixisenatida**) ou 1 vez/semana (exenatida, **albiglutida**, **dulaglutida** de liberação prolongada). A pancreatite é rara, mas potencialmente grave. Os agonistas GLP-1 são utilizados em pacientes com diabetes tipo 2 em combinação com outros fármacos (metformina com ou sem sulfonilureia, pioglitazona, insulina).

■ Gliptinas

As gliptinas (p. ex., **sitagliptina**, **vildagliptina**, **saxagliptina**, **linagliptina**) são fármacos sintéticos que inibem competitivamente a DPP-4. Desse modo, diminuem a glicose no sangue ao potenciar as incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que estimulam a secreção de insulina.

Não provocam perda ou aumento de peso e são absorvidas pelo intestino e administradas 1 vez/dia por via oral (ou, no caso da vildagliptina, 2 vezes/dia oralmente. São eliminadas parcialmente por excreção renal e também são metabolizadas pelas enzimas hepáticas CYP. Normalmente são bem toleradas com uma série de efeitos gastrintestinais adversos leves; doença hepática, insuficiência cardíaca (particularmente com saxagliptina ou alogliptina) e pancreatite (com uma incidência aproximada de 0,1 a 1%) são menos comuns, mas potencialmente graves. Também existe a preocupação de que possam atuar como potenciadores tumorais (ver Capítulo 58). As gliptinas são utilizadas no diabetes tipo 2, além de outros antidiabéticos orais (ver boxe “Usos clínicos dos fármacos hipoglicemiantes orais”).

A evidência da eficácia cardiovascular ou do efeito na mortalidade é inconsistente, sendo a liraglutida o único agente a produzir uma redução demonstrável de efeitos adversos cardíacos importantes (Paneni e Luscher,

2017), enquanto nem a sitagliptina nem a exenatida demonstraram tais benefícios em ensaios clínicos de grande escala.

■ Inibidores do transporte da glicose

Vários inibidores SGLT2 estão licenciados para utilização no diabetes tipo 2. São exemplos: **canagliflozina**, **dapagliflozina** e **empagliflozina**.

Mecanismo de ação

Os inibidores SGLT2 atuam promovendo a excreção de glicose para a urina, reduzindo a concentração de glicose circulante. A glicosúria resultante está associada a diurese osmótica e excreção de sal.

Efeitos

Os estudos clínicos encontraram quantidades elevadas de glicose na urina durante períodos sustentados e um aumento associado do volume urinário. Como a eficácia dos inibidores de SGLT2 depende de função renal e débito urinário adequados, esses agentes têm um efeito limitado ou não têm efeito em pacientes com doença renal crônica. Os ensaios clínicos confirmaram as melhorias nas concentrações de glicose em jejum e pós-prandial, além de uma redução significativa na hemoglobina glicada (Storgaard *et al.*, 2016). O efeito diurético osmótico e a perda calórica (pela glicose na urina) conduzem também a uma redução na pressão arterial sistólica e no peso corporal (Abdul-Ghani *et al.*, 2015). Um ensaio clínico da empagliflozina (Empa-Reg Outcome) relatou reduções substanciais nos eventos cardiovasculares, para os quais esses efeitos hemodinâmicos provavelmente contribuem de modo substancial (Paneni e Luscher, 2017).

Características farmacocinéticas

Os inibidores SGLT2 são absorvidos rapidamente, com um tempo para o pico de concentração plasmática menor que 2 h. Eles têm uma forte ligação às proteínas plasmáticas (> 80%).

Efeitos adversos

Foi descrito um aumento significativo no risco de infecções urinárias e fúngicas com os inibidores SGLT2, tais como vaginite ou balanite por

candidíase, presumivelmente devido à glicosúria (Storgaard *et al.*, 2016). A natriurese com a diurese podem levar a volume urinário aumentado, hipotensão e desidratação, o que é acentuado com a utilização concomitante de diuréticos tiazídicos.

Os sinais de segurança que estão correntemente sob avaliação regulamentar incluem efeitos adversos potencialmente graves, como suscetibilidade aumentada para a cetoacidose diabética e amputações dos membros inferiores.

Uso clínico

Os inibidores SGLT2 estão licenciados para utilização no diabetes tipo 2, seja isoladamente (quando a metformina é inadequada) seja em combinação com a insulina ou outras terapias orais de redução da glicose. Normalmente, isso envolveria a utilização de SGLT2 em terapias duplas ou triplas quando as sulfonilureias não são bem toleradas ou não foram suficientemente eficazes. Uma vantagem potencial da inibição de SGLT2 naqueles com controle inadequado do diabetes melito é que a quantidade de glicose excretada na urina será proporcionalmente maior nos pacientes em que as concentrações de glicose no plasma são mais altas.

Os inibidores SGLT2 são também considerados de risco relativamente baixo de hipoglicemia e, portanto, configuram uma opção recomendada em pacientes que sejam suscetíveis para a hipoglicemia.

TRATAMENTO DO DIABETES MELITO

A insulina é essencial para o tratamento do diabetes tipo 1 e um componente valioso no tratamento de muitos pacientes com o do tipo 2.

▼ Durante muitos anos, foi assumido como ato de fé que, normalizando a glicose plasmática, iria reduzir-se o risco de complicações diabéticas. O Diabetes Control and Complications Trial (ADA, 1993) mostrou que essa crença estava bem formulada: os pacientes com diabetes tipo 1 foram alocados aleatoriamente para um manejo intensivo ou convencional. A concentração média da glicose sanguínea em jejum foi 2,8 mmol/ℓ menor no grupo tratado intensivamente, o qual teve uma

redução substancial na ocorrência e progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia durante um período de 4 a 9 anos. Os benefícios, incluindo redução de ateromatose, assim como de doença microvascular, foram de longa duração e superaram os efeitos adversos, os quais incluíram um aumento em 3 vez de crises graves de hipoglicemia e um excesso modesto em aumento de peso.

O UK Prospective Diabetes Study mostrou que, *baixando a pressão arterial*, os resultados no diabetes tipo 2 são acentuadamente melhorados. A normalização da glicose sanguínea não foi alcançada mesmo nos pacientes tratados de modo intensivo. Controle metabólico otimizado melhorou os resultados; porém, em contraste com a redução da pressão arterial, a magnitude do benefício foi decepcionante e estatisticamente significativa apenas para as complicações microvasculares. No acompanhamento a longo prazo, os pacientes desse estudo que haviam sido alocados para o tratamento intensivo continuaram apresentando melhores resultados do que aqueles tratados apenas com dieta (apesar de o controle ter sido semelhante nos dois grupos depois de terminado o período de ocultação do tratamento), sugerindo que é importante um controle diabético precoce (dentro dos primeiros 12 anos após o diagnóstico) (Holman *et al.*, 2008). Em contrapartida, os estudos de controle intensivo tardiamente no curso da doença têm sido decepcionantes, com o malefício da hipoglicemia sobrepondo-se a qualquer benefício.

Os pacientes com diabetes tipo 2, em geral, têm objetivos realistas menos ambiciosos do que os mais jovens com o tipo 1. A restrição dietética que leva à perda de peso em pacientes com excesso de peso e obesos é uma pedra angular (embora com tendência a desmoronar) combinada com o aumento de

exercício. Os agentes orais são usados para controlar os sintomas da hiperglicemia, assim como para limitar as complicações microvasculares, e são introduzidos precocemente. As medidas dietéticas e as estatinas para prevenir a doença ateromatosa (ver Capítulo 24) são cruciais. Os detalhes do manejo dietético e do tratamento de complicações diabéticas específicas estão além do âmbito deste livro. As glitazonas e os fármacos que mimetizam ou potenciam as incretinas reduzem a hemoglobina glicada (normalmente em 0,5 a 1 ponto percentual), mas seus efeitos (se algum) nos resultados clínicos, tais como complicações diabéticas, não foram demonstrados de modo consistente. Há alguma evidência de que **pioglitazona**, **liraglutida** e **empagliflozina** possam melhorar os resultados cardiovasculares nos pacientes diabéticos tipo 2 (Paneni e Lüscher, 2017), possivelmente devido a ações cardiovasculares distintas dos seus efeitos metabólicos.

Fármacos utilizados no tratamento do diabetes melito 

Insulina e outros fármacos injetáveis

- A **insulina** humana é produzida com a tecnologia do DNA recombinante. Para o uso rotineiro, é administrada por via subcutânea (intravenosa em situações de emergência)
- As diferentes formulações da **insulina** diferem na sua duração de ação em:
  – **Insulina solúvel** de ação rápida e curta: pico de ação obtido em 2 a 4 h após administração da dose subcutânea, com duração de 6 a 8 h; é a única formulação que pode ser administrada por via intravenosa
  – Insulina de ação intermediária (p. ex., **insulina isófana**)
  – Formas de ação prolongada (p. ex., **suspensão de insulina zíncica**)
- O principal efeito indesejável consiste no desenvolvimento de hipoglicemia
- A alteração da sequência de aminoácidos (análogos da insulina, como, por exemplo, a insulina **lispro** e a insulina **glargina**) pode convenientemente modificar a cinética da **insulina**
- As **insulinas** são utilizadas em todos os pacientes portadores de diabetes tipo 1 e em aproximadamente um terço dos portadores de diabetes tipo 2
- A **exenatida** e a **liraglutida** são agonistas do GLP-1 injetáveis utilizadas como tratamento complementar em determinados pacientes com diabetes tipo 2 controlados inadequadamente. Ao contrário da **insulina**, podem causar perda de peso.

Fármacos hipoglicemiantes orais

- Esses fármacos são utilizados no diabetes tipo 2
- Biguanidas (p. ex., a **metformina**):
  – Exercem ações periféricas complexas na presença de quantidades residuais de insulina, aumentando a captação de glicose pelo músculo estriado e inibindo a liberação de glicose pelo fígado e sua absorção pelo intestino
  – Causam anorexia e estimulam a perda de peso
  – Podem ser utilizados em associação às sulfonilureias

- Sulfonilureias e outros fármacos que estimulam a secreção de insulina (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**, **nateglinida**):
  - Podem causar hipoglicemia (o que estimula o apetite, levando a ganho de peso)
  - São eficazes apenas na presença de células β funcionais
  - Bloqueiam os canais de potássio sensíveis ao ATP nas células β
  - Em geral, são bem tolerados, embora promovam aumento de peso e estejam associados a mais doenças cardiovasculares que a **metformina**
- As tiazolidinedionas têm sido associadas a toxicidade cardíaca grave. A única ainda amplamente comercializada é a **pioglitazona**:
  - Aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a glicemia nos pacientes portadores de diabetes tipo 2
  - Podem causar ganho ponderal e edema
  - Aumentam o risco de fraturas por osteoporose
  - São agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo-γ (um receptor nuclear)
- Gliptinas (p. ex., **sitagliptina**):
  - Potencializam as incretinas endógenas ao bloquear a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)
  - São adicionadas a outros fármacos ativos por via oral para melhorar o controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes tipo 2
  - São neutras em termos de peso; são normalmente bem toleradas, mas a pancreatite permanece uma preocupação
- Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) (p. ex., empagliflozina):
  - Promovem excreção urinária de glicose
  - Têm efeitos potencialmente benéficos no peso, na pressão arterial e nos resultados cardiovasculares
  - Aumentam o risco de desidratação e infecções do trato urinário
- Inibidor da α-glicosidase, **acarbose**:
  - Reduz a absorção de carboidratos

– Causa flatulência e diarreia.

Usos clínicos dos fármacos hipoglicemiantes orais 

- *Diabetes melito tipo 2*, com a finalidade de reduzir os sintomas da hiperglicemia (p. ex., sede, micção excessiva). O controle “rígido” da glicemia tem apenas um pequeno efeito sobre as complicações vasculares nesse boxe
- A **metformina** é de escolha especialmente para pacientes obesos, a não ser que estejam presentes fatores que contraindiquem o seu uso por predisporem ao desenvolvimento de acidose láctica (insuficiência renal ou hepática, insuficiência cardíaca descompensada, hipoxemia)
- A **acarbose** (inibidor da α-glicosidase) reduz a absorção de carboidratos; provoca flatulência e diarreia
- Os fármacos que atuam sobre o receptor de sulfonilureias (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**) são bem tolerados, mas frequentemente promovem ganho ponderal. Estão associados a maior risco cardiovascular em comparação com a **metformina**
- A **pioglitazona** melhora o controle (reduz a hemoglobina A_{1C}), mas aumenta o peso, provoca retenção de líquidos e eleva o risco de fraturas. Os agonistas do peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1) (**exenatida**, **lixisenatida** ou **liraglutida**) são injetados 1 vez/dia ou (**exenatida de liberação modificada**) 1 vez/semana em pacientes obesos, controlados inadequadamente e sujeitos com dois antidiabéticos orais. Esses agentes estão associados ao potencial de perda de peso ou à prevenção de ganho de peso em pacientes com excesso de peso ou obesos
- Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (gliptinas, como **sitagliptina**) melhoram o controle, são bem tolerados e neutros para o peso, mas o resultado da evidência é inconsistente. A pancreatite e a insuficiência cardíaca são possíveis efeitos adversos preocupantes
- Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) melhoram o controle, mas os resultados a longo prazo e os dados de segurança estão ainda por vir.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referências

Abdul-Ghani, M.A., Norton, L., DeFronzo, R.A., 2011. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 32 (4), 515–531.

Abdul-Ghani, M.A., Norton, L., DeFronzo, R.A., 2015. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 309 (11), F889–F900.

American Diabetes Association, 1993. Implications of the diabetes control and complications trial. Diabetes 42, 1555–1558. (*Marco de ensaios clínicos*)

Atkin, S., Javed, Z., Fulcher, G., 2015. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. Ther. Adv. Chronic. Dis. 6 (6), 375–388. (*Excelente resumo do desenvolvimento e farmacocinética de análogos da insulina*)

DeFronzo, R.A., Davidson, J.A., Del Prato, S., 2012. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes. Metab. 14 (1), 5–14. (*Bom artigo de revisão discutindo a homeostase da glicose e o rim*)

Duca, F.A., Cote, C.D., Rasmussen, B.A., et al., 2015. Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. Nat. Med. 21, 506–511.

Evans, J.M.M., Ogston, S.A., Emslie-Smith, A., Morris, A.D., 2006. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 49, 930–936. (*Estudo de coorte observacional em 5.700 pacientes tipo 2 recém-tratados, 1.000 mortes em até oito anos de acompanhamento. Uso de sulfonilureia foi associado com aumento do risco de morte e de doença cardiovascular. Não prova, mas é bastante sugestivo!*)

Holman, R.R., Sanjoy, K.P., Bethel, M.A., et al., 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 359, 1577–1589.

Liao, H.W., Saver, J.L., Wu, Y.L., Chen, T.H., Lee, M., Ovbiagele, B., 2017. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 7 (1), e013927.

Myers, R.W., Guan, H.P., Ehrhart, J., et al., 2017. Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy. Science 357, 507–511.

Napolitano, A., Miller, S., Nicholls, A.W., et al., 2014. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS ONE 9, e100778.

Paneni, F., Luscher, T.F., 2017. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical trial results across drug classes. Science 120, S17–S27. (*Bom resumo dos resultados cardiovasculares em ensaios de diferentes classes de agentes hipoglicemiantes*)

Storgaard, H., Gluud, L.L., Bennett, C., et al., 2016. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 11 (11).

Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N.S., Leclerc, J., Foretz, M., Andreelli, F., 2012. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin. Sci. 122, 253–270. (*Revisa os mecanismos como formas de novos usos terapêuticos, por exemplo, na doença hepática gordurosa não alcoólica*)

Waumans, Y., Baerts, L., Kehoe, K., Lambeir, A.M., De Meester, I., 2015. The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease, including atherosclerosis. Front. Immunol. 6, 387.

Williams, G., 1994. Management of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 343, 95–100.

Yu, D.M.T., Yao, T.W., Chowdhary, S., 2010. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. FEBS J. 277, 1126–1144. (*Discute a compreensão atual desta família única de enzimas*)

Leitura complementar

Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

Lavin, D.P., White, M.F., Brazil, D.P., 2016. IRS proteins and diabetic complications. Diabetologia 59, 2280–2291. (*Revê o papel das proteínas IRS na ligação dos receptores de superfície das células às cascatas de sinalização intracelular e potenciais mecanismos que levam ao desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas*)

Withers, D.J., Gutierrez, J.S., Towery, H., et al., 1998. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature 391, 900–904. (*A disfunção do IRS-2 pode "contribuir para a fisiopatologia do diabetes tipo 2 humano"; ver também comentário anexo por Avruch J., A signal for* β-cell failure, pp. 846-847)

Zimmet, P., Alberti, K.G.M.M., Shaw, J., 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414, 782–787. (*As mudanças no comportamento humano levaram a um aumento considerável do diabetes tipo 2 no mundo inteiro*)

Insulinas

Owens, D.R., Zinman, B., Bolli, G.B., 2001. Insulins today and beyond. Lancet 358, 739–746. (*Revisão sobre a fisiologia da homeostasia da glicose, das insulinas designer produzidas por engenharia genética e os progressos obtidos nas formas de administração da insulina e da mensuração da glicose*)

Fármacos hipoglicemiantes orais

Gale, E.A.M., 2001. Lessons from the glitazones: a story of drug development. Lancet 357, 1870–1875. (*Assunto em disputa: "A troglitazona foi voluntariamente retirada de circulação na Europa, porém passou a gerar vendas de mais de 2 bilhões de dólares nos Estados Unidos e causou 90 casos de insuficiência hepática antes de ser retirada do mercado. A rosiglitazona e a pioglitazona foram liberadas para uso nos Estados Unidos como monoterapia ou em associação a outros fármacos, ao passo que, na Europa, os mesmos processos foram utilizados para obter uma licença limitada como agentes de segunda linha. Como devemos utilizar esses fármacos? Como eles alcançaram o status de agentes mais vendidos sem que houvesse evidência clara da vantagem de seu uso sobre as formas de terapia já existentes?"*)

Guan, Y., Hao, C., Cha, D.R., et al., 2005. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. Nat. Med. 11, 861–865. (*Fornece uma explicação sobre o mecanismo de retenção hídrica causado pelas tiazolidinadionas e sugere que a amilorida pode ser um tratamento específico para o mesmo*)

Outros fármacos para tratamento do diabetes e aspectos terapêuticos

Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., et al., 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 345, 861–869. (*Benefícios renais significativos com o uso de antagonistas AT1; ver também dois outros artigos: Lewis, E.J., et al., pp. 851-860, e Parving, H.-H., et al., pp. 870-878 e um editorial sobre prevenção da doença renal causada pelo diabetes tipo 2 publicado por Hostetter, T.H., pp. 910-911*)

Farmer, K.L., Li, C.Y., Dobrowsky, R.T., 2012. Diabetic neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? Pharmacol. Rev. 64, 880–900. (*Atualmente a terapia não é satisfatória*)

Younk, L.M., Mikeladze, M., Davis, S.N., 2011. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. Expert Opin. Pharmacother. 12, 1439–1451. (*A pranlintida reduz significativamente a hemoglobina A(1c) e o peso corporal em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2. Pesquisas mais recentes têm se concentrado nos efeitos da perda de peso pela pranlintida e por pranlintida mais metreleptina em obesos não diabéticos*)

[1] Não confundir com o peptídio C-reativo, o qual é um reagente de fase aguda utilizado clinicamente como marcador inflamatório (ver Capítulo 7).

[2] A insulina injetável não contém peptídio C, proporcionando, desse modo, um meio de distinção entre a insulina endógena e a exógena. O fato é utilizado para diferenciar o insulinoma (um tumor secretante de insulina responsável por elevados níveis circulantes de insulina e de peptídio C) da injeção sub-reptícia de insulina (nível elevado de insulina, mas normais ou baixos de peptídio C). A indução deliberada de hipoglicemia por autoinjeção de insulina é manifestação bem reconhecida, apesar de incomum, de transtorno psiquiátrico, particularmente em profissionais da área de saúde. Também tem sido utilizada em assassinatos.

[3] Essa ação sobre o K^+ é utilizada no tratamento de emergência da hiperpotassemia, com a administração intravenosa de glicose com insulina (ver Capítulo 30).

[4] A octreotida é utilizada a curto prazo previamente à cirurgia de tumor da hipófise, ou enquanto se aguarda o efeito da radioterapia do tumor, ou, ainda, em casos em que outros tratamentos não foram eficazes.

[5] A neuropatia ("doença dos nervos") provoca disfunção das fibras nervosas periféricas, as quais podem ser motoras, sensitivas ou autônomas. A neuropatia diabética frequentemente causa parestesia, cuja distribuição tem um padrão semelhante a uma meia, que é provocada por dano às fibras sensitivas. A neuropatia autonômica provoca hipotensão postural e disfunção erétil.

[6] O controle do diabetes não é facilmente estimado pela determinação da glicemia, devido à sua acentuada variabilidade. Em vez disso, é medida a hemoglobina glicada (hemoglobina A_{1C}). Isso fornece uma medida de controle integrada sobre a vida útil do glóbulo vermelho: cerca de 120 dias. Em indivíduos saudáveis, 4 a 6% (20 a 42 mmol/mol) da hemoglobina é glicada; níveis acima de 6,5% (48 mmol/mol) são indicativos de diabetes.

[7] Teoricamente, isso poderia proporcionar uma liberação variável de insulina controlada pela concentração de glicose prevalente, visto que a glicose e a

insulina glicada competem pelos pontos de ligação na lectina.

[8] A metformina teve um início muito lento. Foi inicialmente sintetizada em 1922, uma entre uma grande série de biguanidas com muitas ações farmacológicas diferentes e que demonstrou ser imprópria para uso clínico. O seu efeito de redução da glicose foi precocemente referido, mas foi suplantado pela descoberta da insulina. Só recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em 1995.

[9] É irônico o fato de que esses fármacos, introduzidos no mercado com propaganda agressiva, compartilham muitas das propriedades da tolbutamida, a mais antiga, mais barata e menos famosa das sulfonilureias.

[10] Comparar com os fibratos (aos quais as tiazolidinadionas estão estruturalmente relacionadas), que se ligam aos PPARα (ver Capítulo 24).

33 Obesidade

CONSIDERA3XES GERAIS

A obesidade é um assunto da área de saúde que está aumentando de importância em todo o mundo e alcançando proporções epidêmicas em algumas nações. O problema não fica restrito aos habitantes dos países ricos, à população adulta ou a qualquer classe socioeconômica. A gordura corporal representa energia armazenada, e a obesidade ocorre quando os mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico apresentam alterações ou são suplantados. Neste capítulo, serão exploradas, primeiramente, a regulação endógena do apetite e a massa corporal; depois, serão consideradas as principais implicações da obesidade para a saúde e sua fisiopatologia. A conclusão será feita com a discussão sobre os fármacos atualmente autorizados para o tratamento da obesidade, além de uma breve projeção dos possíveis tratamentos farmacológicos futuros para essa afecção.

INTRODU3ГO

A sobrevivência exige fornecimento contínuo de energia para manter a homeostase, mesmo quando o suprimento alimentar é intermitente. A evolução da espécie forneceu o mecanismo para armazenar qualquer excesso

de energia latente de produtos alimentares no tecido adiposo, como triglicerídeos ricos em energia, de tal modo que estes pudessem ser facilmente mobilizados quando o alimento estivesse escasso. Esse mecanismo, controlado pelos chamados *genes econômicos*, foi a aquisição óbvia para os ancestrais do ser humano que caçavam e colhiam comunitariamente; porém, em muitas sociedades, a combinação de estilo de vida sedentário, suscetibilidade genética, influências culturais e acesso irrestrito a amplo suprimento de alimentos altamente calóricos levou à epidemia global de obesidade, ou “globesidade”, como algumas vezes é chamada. A obesidade é um componente de um conjunto de distúrbios descritos em outros capítulos, os quais frequentemente coexistem no mesmo indivíduo, compreendendo o que é agora descrito como síndrome metabólica (anteriormente, síndrome X) e que constitui um problema de saúde pública que está aumentando rapidamente.

DEFINIЗГO DE OBESIDADE

A obesidade pode ser definida como a doença em que a saúde (e, por isso, a expectativa de vida) é afetada adversamente por excesso de gordura corporal.[1] No entanto, quando se pode dizer que um indivíduo se torna obeso? Em geral, a marca aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é o índice de massa corporal (IMC), expresso como P/A^2, em que P = peso corporal (em kg), A = altura (em metros). Embora não seja o índice perfeito, já que não distingue entre gordura e massa magra, o IMC, em geral, correlaciona-se bem a outras medidas de gordura corporal e é amplamente utilizado como um índice prático. Enquanto existem problemas em definir o peso “saudável” para determinada população, a OMS classifica adultos com IMC 25 como acima do peso e aqueles com IMC 30 como obesos. A obesidade infantil é de avaliação mais difícil.

Como o IMC obviamente depende do balanço calórico total, outra definição operacional de obesidade seria a de alteração multifatorial do balanço calórico, na qual a ingestão calórica, a longo prazo, excede o gasto de calorias.

OBESIDADE COMO UM PROBLEMA DE SAЪDE

A obesidade é um problema de saúde global crescente e dispendioso. Em 2016, a OMS estimou que ela havia duplicado mundialmente desde 1980 e que haveria mais de 1,9 bilhão de adultos com excesso de peso, aproximadamente um terço dos quais (quantificando mais de 13% da população mundial) era obeso de acordo com os critérios definidos anteriormente. Os níveis nacionais de obesidade variam muito, sendo menos de 4% no Japão e em algumas partes da África; contudo, alguns são tão impressionantes quanto 40% ou mais em partes da Polinésia. Os níveis de obesidade em adultos nos EUA, na Europa e no Reino Unido (entre outros) aumentaram 3 vezes desde 1980, com valores de 34% citados pela OMS (2016) para os EUA e cerca de 25% em muitas outras nações industrializadas, incluindo o Reino Unido. A doença não está confinada aos adultos: estima-se que cerca de 42 milhões de crianças ou bebês com menos de 5 anos de idade tenham excesso de peso. Nos EUA, a quantidade de crianças com excesso de peso duplicou e a de adolescentes triplicou desde 1980, embora os sinais atuais sejam de estabilização, por volta dos 17% (dados do US Center for Disease Control and Prevention [CDC], 2015). De modo irônico, a obesidade frequentemente coexiste com desnutrição em muitos países em desenvolvimento, indicando que todas as classes socioeconômicas são afetadas. Nos países mais pobres, é nas mais altas classes que a obesidade é prevalente; porém, no rico Ocidente, geralmente é o inverso.

Em geral, morrem mais pessoas no mundo por estarem acima do peso ou obesas do que por estarem abaixo do peso, e os encargos financeiros para o sistema de saúde são enormes. Um relatório influente (Mckinsey Global Institute, 2014) calculou que o encargo econômico global foi estimado em 2,1 trilhões de dólares em 2014, 2,9% do produto interno bruto (PIB), ou seja, mais do que os custos despendidos com violência armada, guerra e terrorismo, todos em conjunto.

▼ Apesar de a própria obesidade raramente ser fatal, ela frequentemente coexiste com distúrbios metabólicos e outros, particularmente hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes melito tipo 2, compreendendo todos a *síndrome metabólica*. Isso acarreta um elevado risco de afecções cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), cânceres (principalmente dependentes

de hormônios), doenças respiratórias (em especial apneia do sono) e problemas digestivos, além da osteoartrite. Um comentarista (Kopelman, 2000) observou que a obesidade "está começando a substituir a subnutrição e as doenças infecciosas como o gerador de doença mais significativo". Cada vez mais os indivíduos obesos sofrem com os estigmas sociais, o que leva a uma sensação de isolamento psicológico.

O risco de desenvolver diabetes melito tipo 2, que representa 85% de todos os casos da doença, aumenta nitidamente com a elevação do IMC. A OMS relata que cerca de 90% daqueles diagnosticados com a doença são obesos. Em um estudo da afecção em mulheres, o risco relacionou-se estreitamente com o IMC, aumentando 5 vezes quando ele era de 25 kg/m^2 e 93 vezes quando de 35 kg/m^2 ou superior (Colditz *et al.*, 1995). As doenças cardiovasculares também são elevadas no indivíduo obeso, e o aumento do tecido adiposo torácico e abdominal reduz o volume pulmonar e dificulta a respiração. Os indivíduos obesos também têm um risco aumentado de câncer de cólon, mama, próstata, vesícula, ovário e útero. Inúmeras outras alterações estão associadas ao excesso do peso corporal, incluindo osteoartrite, hiperuricemia e hipogonadismo masculino. A obesidade mórbida (IMC $\geq$ 40 kg/m^2) está associada a um aumento de 12 vezes do risco de mortalidade na faixa etária de 25 a 35 anos, em comparação com indivíduos da mesma faixa etária e com IMC de 20 a 25 kg/m^2.

MECANISMOS HOMEOSTБTICOS QUE CONTROLAM O BALAN3O CALYRICO

O ponto de vista comum e implicitamente incentivado por autores de muitos livros de autoajuda, bem como pela imensamente lucrativa indústria das dietas, é que a obesidade é simplesmente resultado de má dieta ou do fato de

se comer demais propositalmente (hiperfagia). Na verdade, a situação é mais complexa. Por si só, essas dietas raramente fornecem uma solução duradoura; afinal, a taxa de insucesso é elevada (provavelmente 90%), e a maioria dos indivíduos que faz dieta volta ao seu peso inicial. Isso sugere a existência de algum sistema homeostático intrínseco para manter certo peso preestabelecido. Esse mecanismo, em geral, é excepcionalmente preciso e capaz de regular o balanço calórico dentro de 0,17% por década (Weigle, 1994), uma proeza impressionante considerando as variações diárias da ingestão de alimentos.

Outro fato interessante é que, quando expostos às mesmas escolhas dietéticas, alguns indivíduos irão tornar-se obesos, enquanto outros, não. Pesquisas sobre obesidade em gêmeos mono e dizigóticos têm estabelecido forte influência genética sobre a suscetibilidade à doença, e estudos de mutações raras em camundongos (e, mais recentemente, no homem) têm levado à descoberta e à elucidação das vias neuroendócrinas que reúnem a ingestão alimentar e o gasto calórico. Por sua vez, esses estudos chegaram ao conceito de que são as alterações desses sistemas de controle que são altamente responsáveis pelo início e pela manutenção da obesidade.

PAPEL DO INTESTINO E DE HORMΦNIOS NA REGULAЗГO DO PESO CORPORAL

No começo do século XX, observou-se que os pacientes com lesão do hipotálamo tendiam a ganhar peso. Na década de 1940, também se verificou que lesões específicas nessa região do cérebro de roedores faziam com que se tornassem obesos ou exibissem comportamento alimentar diferente. Com base nas observações iniciais em ratos, Kennedy (1953) propôs que um hormônio liberado do tecido adiposo atuava sobre o hipotálamo para regular a gordura corporal e a ingestão alimentar. Esses produtivos achados estabeleceram o parâmetro para futuras descobertas nessa área.

Também foi observado que os camundongos se tornaram obesos em decorrência de mutações em certos genes, e pelo menos cinco deles já estão caracterizados, incluindo os genes *Ob* (obesidade), *Tub* (de *tubby*, rechonchudo), *Fat* e *Db* (de gordura e diabetes). Os camundongos que são homozigóticos para formas mutantes desses genes (*Ob/Ob* e *Db/Db*) comem excessivamente, têm baixo gasto de calorias, tornando-se visivelmente

obesos, e apresentam inúmeras anomalias metabólicas e de outros tipos. O ganho de peso no camundongo *Ob/Ob* é suprimido se sua circulação estiver ligada à de um camundongo normal, sugerindo que a obesidade seja causada por falta de um fator hematogênico de nascimento.

Ocorreu uma inovação conceitual importante em 1994, quando Friedman *et al.* (Zhang *et al.*, 1994) clonaram o gene *Ob* e identificaram seu produto proteico como polipeptídio leptina.[2] Quando foi administrada leptina recombinante sistêmica a camundongos *Ob/Ob*, reduziram-se notavelmente a ingestão alimentar e o peso corporal. Obteve-se efeito semelhante quando ela foi injetada diretamente no ventrículo lateral ou no terceiro ventrículo, sugerindo sua atuação sobre as regiões do cérebro que controlam a ingestão alimentar e o balanço calórico. A leptina recombinante apresenta efeitos semelhantes no homem (Figura 33.1).

O RNA mensageiro (mRNA) da leptina é expresso nos adipócitos; sua síntese aumenta com glicocorticoides, insulina e estrógenos, e se reduz com agonistas dos receptores β-adrenérgicos. Em indivíduos normais, a liberação de leptina é pulsátil e varia de acordo com o estado dos depósitos de gordura e com o IMC. A insulina (ver Capítulo 32) pode também estimular a liberação de leptina, embora a relação entre esses dois hormônios seja complexa.

Além da leptina e da insulina, diversos outros mediadores, originários principalmente do trato gastrintestinal (TGI) e do hipotálamo, desempenham um papel crucial na ingestão de alimentos, no tamanho da refeição e na produção da sensação de satisfação (saciedade).[3] Os hormônios peptídicos secretados pelas células da parede do intestino delgado, em resposta à chegada de alimentos (ver Capítulo 31), são importantes nessa conexão. A Tabela 33.1 e a Figura 33.2 resumem as principais características desses mediadores.

A maioria desses peptídios é liberada tanto durante quanto em antecipação ao ato do comer, e muitos são de natureza inibitória, produzindo tanto a sensação de saciedade quanto a de satisfação. Duas exceções, porém, são: o hormônio gástrico, grelina, que promove a fome; e a própria leptina, que controla a quantidade de tecido adiposo e, portanto, está mais envolvida com o estado de energia do indivíduo a longo prazo. Os principais alvos para esses hormônios são receptores nas fibras aferentes vagais ou no interior do

hipotálamo ou em algum outro lugar do sistema nervoso central (SNC), onde modulam a liberação de neurotransmissores que exercem a regulação fina sobre o comportamento alimentar, o gasto de energia e o peso corpóreo. Outras ações desses hormônios peptídicos incluem a liberação de insulina pelas *incretinas* (ver Capítulo 32), que incluem o peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1; do inglês, *glucagon-like peptide-1*) e o peptídio inibidor gástrico (GIP; do inglês, *gastric inhibitory peptide*).

Outro fator, a *nesfatina 1*, tem atraído a atenção recentemente como um potencial regulador importante do comportamento alimentar e da homeostase energética (Ramesh *et al.*, 2017). Trata-se de um peptídio de 82 aminoácidos produzido por uma molécula precursora, a *nucleobindina 2*. Ao contrário de muitos hormônios já discutidos, a nefastina 1 pode ser produzida por muitos tecidos periféricos e centrais e atua centralmente para provocar um efeito anoréxico pela modulação de neuropeptídios nos circuitos hipotalâmicos, descritos mais adiante. Pode ter também ações adicionais no pâncreas, assim como na função gastrintestinal e mesmo no sistema cardiovascular.

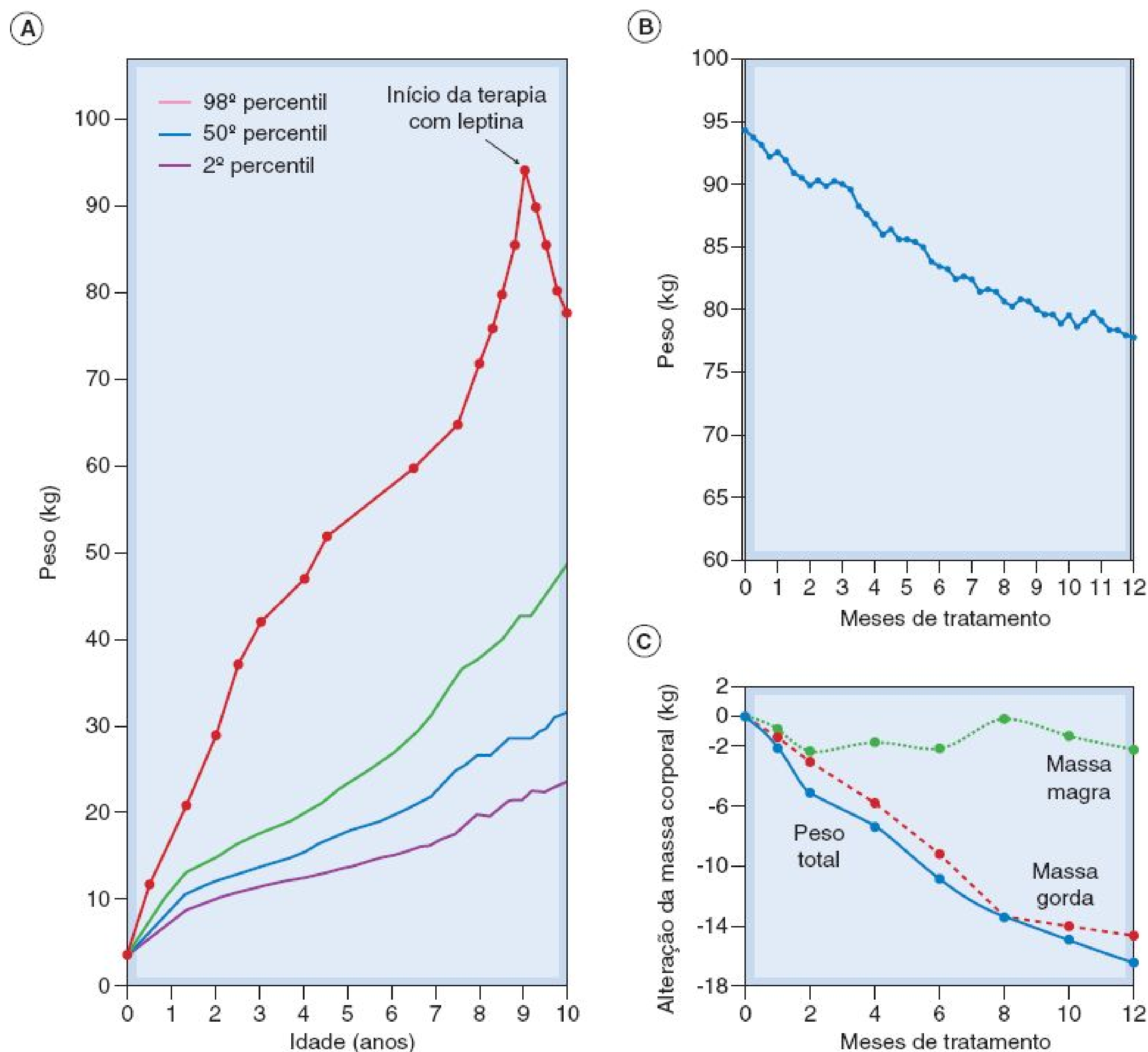


Figura 33.1 **Efeito da leptina recombinante sobre o peso corporal em uma criança de 9 anos de idade gravemente obesa com deficiência de leptina endógena em razão de mutação com quadro de alteração no gene da leptina.** Apesar do peso normal ao nascimento, a criança começou a engordar aos 4 meses de idade e estava constantemente exigindo alimento. Antes do tratamento, ela pesava 94,4 kg. A perda de peso começou depois de 2 semanas de tratamento, e seu padrão alimentar voltou ao normal. Ela havia perdido 15,6 kg de gordura corporal depois de 1 ano de tratamento. (Dados e figura adaptados de Farooqi *et al.*, 1999.)

Tabela 33.1 **Alguns hormônios periféricos que regulam o comportamento alimentar.**

Hormônio	Fonte	Estímulo para liberação	Alvo	Efeito
CCK	TGI	Durante a refeição ou imediatamente antes	Aferentes vagais	Limita o tamanho da refeição
Amilina, insulina, glucagon	Pâncreas	Durante a refeição ou imediatamente antes	Aferentes vagais	Limita o tamanho da refeição
$PYY_{3\text{-}36}$	Íleo, cólon	Após a refeição	Tronco encefálico, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
GLP-1	Estômago	Após a refeição	Tronco encefálico, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
Oxintomodulina	Estômago	Após a refeição	Tronco encefálico, hipotálamo	Adia a necessidade da próxima refeição
Leptina	Tecido adiposo	"Estado" adiposo	Tronco encefálico, núcleo arqueado	Regulação a longo prazo do consumo de alimentos
Grelina	Estômago	Fome, ato de comer	Vagal, hipotálamo	Aumenta a ingestão de alimentos por meio do aumento do tamanho e do número de refeições
Nesfatina 1	Hipotálamo, pâncreas, tecido adiposo e TGI	Ingestão alimentar	Neurônios orexígenos NPY	Diminui o apetite

CCK, colecistocinina; *TGI*, trato gastrintestinal; *GLP-1*, peptídio glucagon-símile-1; *NPY*, neuropeptídio Y;

PYY$_{3\text{-}36}$, peptídio YY.

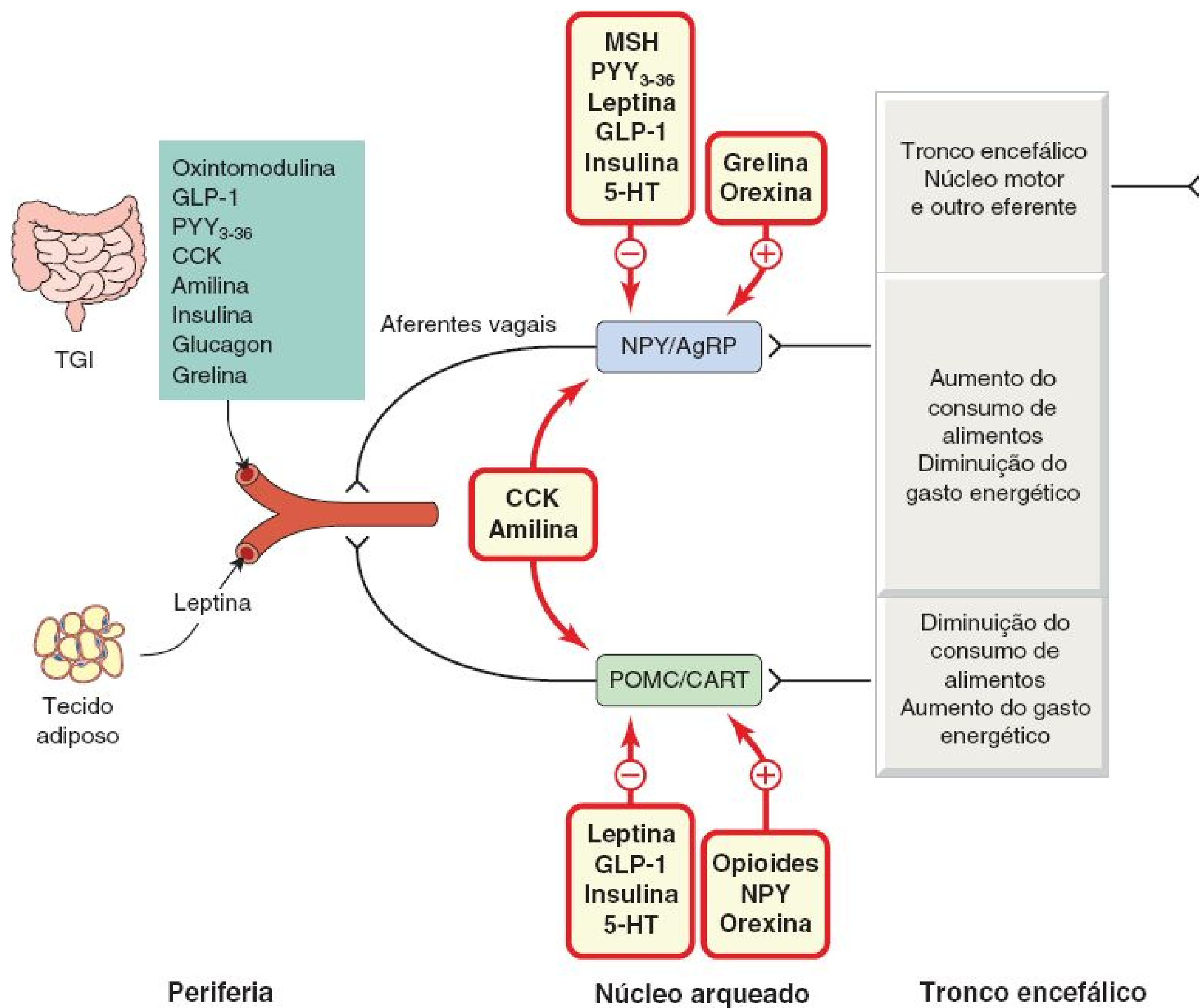


Figura 33.2 **Representação simplificada do papel dos hormônios periféricos e outros mediadores na regulação do equilíbrio energético e dos depósitos de gordura.** O nível primário de controle hipotalâmico é realizado por dois grupos de neurônios com ações opostas no núcleo arqueado (ARC). Em um grupo, estão colocalizados os neuropeptídios Y (NPY) e o peptídio agouti-relacionado (AgRP); o outro contém os polipeptídios pró-opiomelanocortina (POMC) e os transcritos relacionados com cocaína ou anfetamina (CART), que liberam o hormônio melanócito-estimulante alfa (MSH-α . Hormônios circulantes originados do trato gastrintestinal (TGI) ou do tecido adiposo são detectados por receptores vagais ou por outros receptores aferentes, e isso é retransmitido através do núcleo do trato solitário (NTS), com a intenção de modificar a atividade desses circuitos neuronais. A influência dos

hormônios em cada grupo neuronal está indicada. Alguns (p. ex., leptina) chegam por intermédio do sangue periférico e influenciam os neurônios do ARC direta ou indiretamente por meio de sinais neuronais; já outros (p. ex., 5-hidroxitriptamina [5-HT], orexina) se originam de dentro do próprio sistema nervoso central (SNC). A ativação do grupo NYP/AgRP, por exemplo, devido à queda dos níveis de leptina ou à elevação dos níveis de grelina, resulta no aumento do consumo de alimentos e na redução do gasto energético. No grupo de neurônios POMC/CART, o aumento dos níveis de leptina ou de outro hormônio ativado pelo excesso de alimentos produz efeito predominantemente inibitório sobre o comportamento alimentar. Vários outros hormônios, como a colecistocinina (CCK) e a amilina, também alteram as propriedades dos neurônios do ARC, embora o mecanismo ainda não seja conhecido. O fator recentemente descoberto, nesfatina 1, não é mostrado. *GLP-1*, peptídio glucagon-símile-1; $PYY_{3\text{-}36}$, peptídio YY. (Modificada de Adan *et al.*, 2008.)

CIRCUITOS NEUROLYGICOS QUE CONTROLAM O PESO CORPORAL E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Controle da ingestro de alimentos

A maneira pela qual todos esses sinais hormonais são processados e integrados com outras informações viscerossensoriais, gustativas ou olfatórias dentro do SNC é complexa. Muitos locais estão envolvidos em diferentes aspectos do processo, e estão implicados nisso aproximadamente 50 hormônios e neurotransmissores. A conta apresentada aqui é, portanto, simplificada; a lista de Referências e Leitura Complementar deve ser consultada para um quadro mais completo.

Como estudos iniciais por lesões previram, o hipotálamo é o principal centro cerebral que regula o apetite, o comportamento alimentar e o estado de energia, embora outros locais no cérebro, como o núcleo *accumbens* (NAc), a amígdala e, especialmente, o núcleo do trato solitário (NTS), na medula, também sejam muito importantes. Dentro do hipotálamo, o núcleo arqueado (ARC), situado na base do terceiro ventrículo, é um ponto-chave, pois recebe sinais aferentes originários do TGI e contém receptores para leptina e outros hormônios importantes. Ele também tem conexões recíprocas amplas com outras partes do hipotálamo, que estão envolvidas no monitoramento do estado energético, em particular o núcleo paraventricular

e o hipotálamo ventromedial. A Figura 33.2 resume de maneira simplificada algumas das interações que ocorrem no ARC.

Dentro do ARC existem dois grupos de neurônios funcionais distintos que exercem efeitos opostos no apetite. Um deles, denominado *anorexígeno* (supressor do apetite), secreta derivados peptídicos da pró-opiomelanocortina (POMC) (como o hormônio estimulador de melanócito-α (MSH-α) ou derivados peptídicos de transcrições reguladas por cocaína e anfetamina (CART).[4] O outro grupo, denominado *orexígeno* (promotor do apetite), secreta o neuropeptídio Y (NPY) ou o peptídio agouti-relacionado (AgRP). Como esses grupos de neurônios têm ações opostas, a homeostase energética depende, em primeira instância, do equilíbrio entre elas, cujos efeitos finais são traduzidos pelo sistema motor do tronco encefálico, alterando o comportamento alimentar.

Neurotransmissores como GABA, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dopamina também exercem um papel na modulação de sinais de saciedade juntamente com peptídios transmissores. A norepinefrina encontra-se colocalizada com o NPY em alguns neurônios e potencializa, em muito, sua ação hiperfágica. O déficit de dopamina altera o comportamento alimentar, assim como os agonistas do receptor 5-HT_{2C}, que apresentam efeito oposto. O GABA é liberado de neurônios AgRP e é modulado pelo estado nutritivo, assim como por hormônios como a leptina.

Muitos sinais neurais que chegam no TGI são integrados e entregues para o hipotálamo pelo NTS da medula. Alguns deles, inclusive os gustativos, olfatórios e viscerossensoriais, surgem de aferentes vagais e outros nervos espinais originados no TGI ou no fígado. Os sinais endócrinos apresentam vias de sinalização mais complexas. Por exemplo, a colecistocinina (CCK) é secretada pelo duodeno em resposta ao processo de comer e de digerir alimentos, especialmente gorduras. Ela atua localmente nos receptores CCK_A no TGI para estimular os aferentes vagais e também nos receptores CCK_B no cérebro como fator de saciedade.

A grelina, único hormônio conhecido por aumentar o apetite, estimula a liberação do hormônio do crescimento (ver Capítulo 34) e tem ação direta nos neurônios no ARC para modificar o comportamento alimentar. Os níveis sanguíneos de grelina geralmente diminuem após a ingestão de alimentos, mas esse fenômeno não é observado em indivíduos obesos (English *et al.*,

2002). Curiosamente, os polimorfismos no gene da grelina podem ser importantes na patogênese da *síndrome de Prader-Willi*, uma doença genética infantil rara que predispõe à obesidade mórbida.

A leptina também tem como alvo esses neurônios no ARC. A queda nos níveis de leptina ativa os neurônios orexígenos, resultando em aumento da ingestão de alimentos e síntese e armazenamento de gorduras (anabolismo), assim como em diminuição do gasto energético. De maneira oposta, a elevação dos níveis de leptina ativa o segundo grupo de neurônios, provocando o efeito oposto, anorexígeno e catabólico.

Os impulsos de outras partes do SNC também podem influenciar o comportamento alimentar, mas de importância é o proveniente do NAc. Esse centro parece regular aqueles aspectos dirigidos pelo prazer ou recompensa – os chamados aspectos "hedônicos" de comer (ver Capítulo 50). O sistema endocanabinoide (ver Capítulo 20) é importante nessa resposta. O hipotálamo contém grandes quantidades de 2-araquidonil glicerol e de anandamina, assim como de receptor CB_1. A administração de canabinoides endógenos ou exógenos (p. ex., ^{9}-THC) provoca intensa resposta alimentar.[5] Por sua vez, esse sistema pode ser modulado por estresse dos fatores ambientais.

Muitos outros hormônios, tais como prolactina, andrógenos e estrógenos, podem modular a atividade dos centros de controle hipotalâmicos, e a situação é complexa (Cornejo *et al.*, 2016).

Controle do gasto energético

A ingestão alimentar balanceada é o gasto calórico necessário para manter o metabolismo, a atividade física e a termogênese (produção de calor). Os aspectos metabólicos incluem, dentre outros, o trabalho cardiorrespiratório e a energia necessária para uma multiplicidade de enzimas, e a atividade física aumenta todos eles, além de elevar o consumo energético pelos músculos esqueléticos. A exposição ao frio também estimula a termogênese, e o inverso é verdadeiro. O efeito termogênico da alimentação, frequentemente crítico (20 a 40% de aumento), pode fornecer uma proteção parcial contra o desenvolvimento de obesidade.

O sistema nervoso simpático, algumas vezes juntamente com o hormônio da tireoide, desempenha um papel significativo na regulação energética da

função cardiovascular e do músculo esquelético durante a atividade física, bem como na resposta termogênica do tecido adiposo e na resposta ao frio. As células adiposas “brancas” e, especialmente, “marrons” (a cor é oriunda da alta densidade de mitocôndrias) têm um papel importante na termogênese. A gordura marrom, densamente inervada pelo sistema nervoso simpático, é abundante em roedores e lactentes, embora nos adultos humanos essas células sejam geralmente encontradas mais intercaladas com as células de gordura branca. Em razão da grande quantidade de mitocôndrias, são notáveis produtoras de calor. A base para isso, conforme demonstrado em camundongos, é a presença de *proteínas desacopladoras mitocondriais* (UCP; do inglês, *mitochondrial uncoupling proteins*). São conhecidas três isoformas delas: UCP-1, UCP-2 e UCP-3. Elas têm distribuições diferentes, embora todas sejam encontradas na gordura marrom. Essas proteínas “desacoplam” a fosforilação oxidativa, de modo que as mitocôndrias dissipam a maioria da energia na forma de calor, em vez de na produção de ATP. Como se poderia prever, a exposição ao frio ou a administração de leptina aumenta a atividade e (depois de estimulação prolongada) a quantidade de UCP-1 na gordura marrom. A norepinefrina, atuando sobre os receptores β-adrenérgicos (principalmente β_3) na gordura marrom, aumenta a atividade do fator de transcrição do receptor-γ ativado pelo proliferador peroxissômico (PPAR ; do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor-*), que, por sua vez, ativa o gene para UCP-1. A expressão dos receptores β_3-adrenérgicos diminui em camundongos geneticamente obesos.

FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE HUMANA

Na maioria dos adultos, a gordura e o peso corporal continuam mais ou menos constantes durante muitos anos, até décadas, mesmo com grandes variações da ingestão alimentar e do gasto calórico – chegando a cerca de 1 milhão de calorias por ano. O estado de equilíbrio do peso corporal e o IMC de um indivíduo, como foi enfatizado anteriormente, dependem do resultado da integração de múltiplas vias regulatórias que interagem entre si. Como, então, sobrevém a obesidade? Por que é tão difícil para o obeso perder peso e mantê-lo mais baixo?

O principal determinante, manifestamente, é o desequilíbrio dos mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico e os fatores genéticos subjacentes a essa alteração. Também contribuem outros fatores, como a elevada disponibilidade alimentar e a falta de atividade física. Adicionalmente, é claro, sobrepõem-se aspectos sociais, culturais e psicológicos, que não serão abordados neste livro. Foram discutidos aqui apenas os mecanismos fisiológicos e genéticos.

Balanço calórico 

O balanço calórico depende da ingestão alimentar, do armazenamento de energia na gordura e dos gastos calóricos. Na maioria dos indivíduos, o processo é firmemente regulado por um sistema homeostático que integra aferências de alguns sensores internos e fatores externos. Componentes importantes do sistema incluem os seguintes:

- Hormônios que sinalizam o nível de depósito de gordura (p. ex., leptina). O aumento dos depósitos de gordura aumenta a liberação de leptina pelos adipócitos
- Os hormônios liberados pelo intestino durante a alimentação fornecem a sensação de fome (p. ex., grelina), saciedade (p. ex., colecistocinina [CCK]) ou satisfação (p. ex., peptídio YY [PYY_{3-36}])
- Essa informação hormonal, juntamente com os estímulos olfatórios, gustativos e viscerossensoriais neurais, está integrada ao hipotálamo, sendo o núcleo arqueado (ARC) o ponto principal
- Dois grupos opostos de neurônios presentes no ARC recebem os sinais hormonais, entre outros. Aqueles que segregam produtos de pró-opiomelanocortina (POMC)/transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART; do inglês, *cocaine and amphetamine-regulated transcript*) promovem a alimentação, enquanto outros, os quais segregam o neuropeptídio Y (NPY)/peptídio agouti-relacionado (AgRP), inibem a alimentação. Muitos outros neurotransmissores do sistema nervoso central (p. ex., endocanabinoides) estão envolvidos.

A rede de débito desse processo é confiada a outros locais no núcleo do tronco motor encefálico que controla o comportamento alimentar.

INGESTTO ALIMENTAR E OBESIDADE

Como destacam Spiegelman e Flier (1996), “não é preciso ser engenheiro espacial para observar que o aumento da ingestão de alimentos tende a associar-se à obesidade”. O obeso típico, geralmente, aumentará mais ou

menos 20 kg durante uma década. Isso significa que há excesso do ganho de energia em relação à necessidade energética, inicialmente no valor de 30 a 40 kcal (*i. e.*, 1,5 a 2%), aumentando gradualmente até manter o aumento do peso corporal.

O tipo e a quantidade de alimento ingerido podem perturbar a homeostase energética. A gordura é um item alimentar rico em energia, e pode ser que os mecanismos da saciedade que regulam o apetite, que reagem rapidamente aos carboidratos e proteínas, reajam de maneira muito lenta para impedir o indivíduo de consumir gordura em excesso.

No entanto, quando os obesos reduzem a ingestão de calorias, como parte de regime de dieta, eles se alternam para o balanço negativo. Quando perdem peso, a taxa metabólica de repouso diminui concomitantemente com o gasto de energia. Desse modo, um indivíduo que era previamente obeso e, no presente, apresenta peso normal, geralmente precisa de menos calorias para manter o peso do que um indivíduo que jamais foi obeso. A diminuição do gasto calórico parece ser amplamente causada por alteração na eficiência de conversão de energia química em trabalho mecânico nos músculos esqueléticos. Essa adaptação à redução calórica contribui para a dificuldade de manter a perda de peso por dieta.

EXERCHCIO FHSICO E OBESIDADE

É habitual dizer-se que o único exercício eficiente em combater a obesidade é “empurrar a cadeira para longe da mesa”. Entretanto, atualmente se reconhece que a atividade física, ou seja, aumento do gasto de energia, tem um papel muito mais positivo em reduzir o armazenamento de gordura e ajustar o balanço calórico no obeso, particularmente se associada a modificações da dieta. Um estudo fortuito natural da população proporciona um exemplo. Há muitos anos, uma tribo de índios Pima separou-se em dois grupos. Um deles, no México, continuou a viver simplesmente no nível de subsistência, comendo frugalmente e passando a maior parte da semana em trabalho físico duro. Em geral, são magros e com baixa incidência de diabetes melito tipo 2. O outro grupo se mudou para os EUA – ambiente com fácil acesso a alimentos calóricos e menos necessidade de trabalho físico duro. Estes são, em média, 26 kg mais pesados que o grupo mexicano e têm incidência elevada de diabetes melito tipo 2 de início precoce.

OBESIDADE COMO ALTERAЗГO DO CONTROLE HOMEOSTБTICO DO BALANЗO CALYRICO

Como o controle homeostático do balanço calórico é complexo, não é fácil determinar exatamente o que ocorre de errado na obesidade.[6] Quando a história da leptina foi revelada, pensou-se que alterações na cinética dela poderiam fornecer alguma explicação simples. Entretanto, há variação interindividual na sensibilidade à leptina, e alguns indivíduos parecem produzir quantidades insuficientes desse hormônio. Paradoxalmente, a leptina plasmática costuma ser mais elevada nos obesos, em comparação com os não obesos, e não mais baixa, como seria esperado. A razão para isso é que a resistência ao hormônio, ao contrário da insuficiência dele, é o que se tem de mais prevalente na obesidade. Tal resistência poderia ser causada por defeitos no transporte de leptina na circulação ou para o SNC, nos receptores de leptina no hipotálamo (como ocorre nos camundongos obesos *Db/Db*) ou na sinalização pós-receptor.

Também estão implicados outros mediadores além da leptina. Por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, uma citocina que pode retransmitir informação do tecido adiposo para o cérebro, está aumentado no tecido adiposo de indivíduos obesos resistentes à insulina. Também ocorre redução da sensibilidade à insulina no músculo e na gordura, bem como diminuição da função dos receptores β_3-adrenérgicos no tecido adiposo marrom; alternativamente, a proteína desacopladora UCP-2 nos adipócitos pode ser disfuncional.

Outra sugestão é que alterações na função de receptores nucleares específicos, como o PPARα, β e γ possam desempenhar algum papel na obesidade. Isso porque eles regulam a expressão gênica de enzimas associadas à homeostase de lipídios e glicose, além de promoverem a formação de tecido adiposo. O PPARγ é expresso preferencialmente nas células de gordura e torna-se sinérgico com outro fator de transcrição, o C/EBPα, na conversão de células precursoras em células de gordura (Spiegelman; Flier, 1996). O gene das UCP nas células de gordura branca também tem pontos reguladores que respondem ao PPARα e ao C/EBPα. A **pioglitazona**, usada para tratar diabetes melito tipo 2 (ver Capítulo 32), ativa o PPARγ e causa ganho de peso. A fisiopatologia da obesidade pode

envolver alteração(ões) em qualquer um dos múltiplos outros fatores do balanço energético.

FATORES GENЙTICOS E OBESIDADE

Análises de estudos em larga escala de mais de 100.000 pares de gêmeos humanos mono e dizigóticos indicam que 50 a 90% da variação do IMC podem ser atribuídos a fatores genéticos e sugerem um papel relativamente menor para fatores ambientais (Barsh *et al.*, 2000). O Mapa Genético da Obesidade Humana atualizado (Rankinen *et al.*, 2006) identificou mais de 250 *localizações de traços quantitativos*[7] que contribuem para a obesidade nos humanos. O ponto de vista prevalente é de que a *suscetibilidade* à obesidade é amplamente determinada por fatores genéticos, enquanto os fatores ambientais determinam a *expressão* da doença.

A obesidade é classificada convencionalmente como *monogênica*, *sindrômica* ou *comum* (*poligênica*), dependendo do contexto genético para a doença. Tal como o nome indica, a obesidade monogênica surge pela ação de um único gene. A descoberta de que mutações espontâneas originadas em genes únicos (p. ex., o genótipo *Ob/Ob*) produziam fenótipos obesos em camundongos levou à busca por genes equivalentes no homem. Uma revisão identificou mais de 170 casos humanos de obesidade, que puderam ser rastreados até mutações gênicas únicas em 10 genes diferentes (Pérusse *et al.*, 2005). As mutações no POMC, o gene para o FTO (gene associado a massa gorda e obesidade), o próprio gene da leptina ou o gene para os seus receptores são, algumas vezes, os culpados. As mutações do receptor MC_4 de melanocortina são as mais comuns nos pacientes obesos (1 a 6%), mas há muitos outros potenciais candidatos (Barsh *et al.*, 2000).

A obesidade poligênica (comum) compreende a maioria dos casos da doença. Nela, a obesidade é, em geral, resultado da contribuição de muitos genes, cada um dos quais tendo um pequeno efeito no fenótipo global. Outros genes que podem influenciar a obesidade incluem os receptores de neurotransmissores envolvidos no processamento central do apetite/dispêndio de energia (p. ex., os receptores CB_1, D_2, 5-HT_{2C}), o receptor β_3-adrenérgico e o receptor glicocorticoide. A diminuição da função do gene do receptor β_3-adrenérgico poderia estar associada ao

comprometimento da lipólise na gordura branca ou à termogênese na gordura marrom. Mutação desse gene demonstrou estar relacionada a obesidade abdominal, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 de início precoce em alguns indivíduos, além de propensão acentuada para ganho de peso em um grupo separado de pessoas com obesidade mórbida. Alterações da função do receptor de glicocorticoides poderiam estar ligadas à obesidade devido ao efeito permissivo que eles têm sobre vários aspectos do metabolismo de gorduras e balanço calórico. A importância dos polimorfismos no gene na grelina já foi mencionada.

A obesidade sindrômica está associada a um quadro clínico específico. A síndrome de Prader-Willi é a mais comum (com 1 em 15.000 a 25.000 nascidos vivos) e está associada a defeitos na expressão do gene no cromossomo 15q. O quadro clínico é multifacetado, e a obesidade é apenas um componente.

Recentemente, a interpretação dos dados genéticos na obesidade tornou-se ainda mais complicada com o reconhecimento da importância da modificação epigenética do genoma. Esse assunto não pode ser discutido aqui, mas é bem revisto por Lopomo *et al.* (2016). Notadamente, vai levar algum tempo até haver uma compreensão clara de todos esses aspectos.

Obesidade 

- A obesidade é um distúrbio multifatorial do balanço calórico, no qual a aquisição de calorias, a longo prazo, excede o gasto de energia
- Um indivíduo com índice de massa corporal (IMC) (peso/altura^2) de 20 a 25 kg/m^2 é considerado como de peso corporal saudável; com IMC de 25 a 30 kg/m^2, como com sobrepeso; e com IMC > 30 kg/m^2, como obeso
- A obesidade é um problema crescente nos países mais ricos; a incidência (atualmente de aproximadamente 30% nos EUA e mais de 20% na Europa) está aumentando
- O IMC > 30 kg/m^2 aumenta significativamente o risco de diabetes melito tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensão, cardiopatia isquêmica, cálculos biliares e alguns cânceres
- As causas da obesidade podem incluir:
  - Fatores da dieta, sociais, financeiros e culturais, além de exercícios
  - Suscetibilidade genética
  - Deficiências em síntese e ação da leptina ou outros sinais provenientes de hormônios intestinais
  - Defeitos nos sistemas neuronais hipotalâmicos que respondem a qualquer um desses sinais
  - Defeitos nos sistemas que controlam os gastos de energia (p. ex., redução da atividade simpática), diminuição dos gastos de energia metabólicos ou diminuição da termogênese causada por redução de tônus mediada pelos receptores adrenérgicos β_3 e/ou disfunção de proteínas que desacoplam a fosforilação oxidativa.

ENFOQUES FARMACOLYGICOS DO PROBLEMA DA OBESIDADE

As primeiras armas na luta contra a obesidade são dieta e exercício. No entanto, infelizmente, elas costumam falhar ou mostrar pouca eficácia a curto prazo, deixando apenas as técnicas cirúrgicas (como a colocação de grampos ou derivação gástrica) ou a terapia medicamentosa como alternativas viáveis. A cirurgia *bariátrica* (perda de peso) é muito mais efetiva do que os fármacos atualmente licenciados, e acredita-se que funcione, principalmente, não por limitar mecanicamente a capacidade gástrica, mas sim pelos seus efeitos nas respostas hormonais do intestino à alimentação, atuando, por exemplo, para produzir saciedade de maneira mais precoce. Isso pode ser considerado como uma evidência indireta da utilidade de medidas farmacológicas concebidas para interromper estes mensageiros.

A tentativa de controlar o peso corporal com fármacos tem tido uma história longa e, lamentavelmente, muito peculiar.[8] No passado, foram testados muitos tipos de agentes "anorexígenos" (supressores do apetite), incluindo o agente de desacoplamento **dinitrofenol** (DNP), as **anfetaminas** e seus derivados, como a **dexfenfluramina** e a **fenfluramina**. Contudo, todos foram retirados do uso clínico por causa dos seus efeitos adversos. O DNP, uma substância química industrial, é anunciado *on-line* como agente de emagrecimento e "queimador de gorduras" para quem deseja emagrecer e para fisioculturistas, mas causou mortes entre as pessoas que o usaram com essas finalidades. Isso porque ele bloqueia a produção de ATP mitocondrial, desviando o metabolismo energético para produzir calor em vez de ATP e aumentando a taxa de metabolismo global, que pode causar hipertermia fatal.[9]

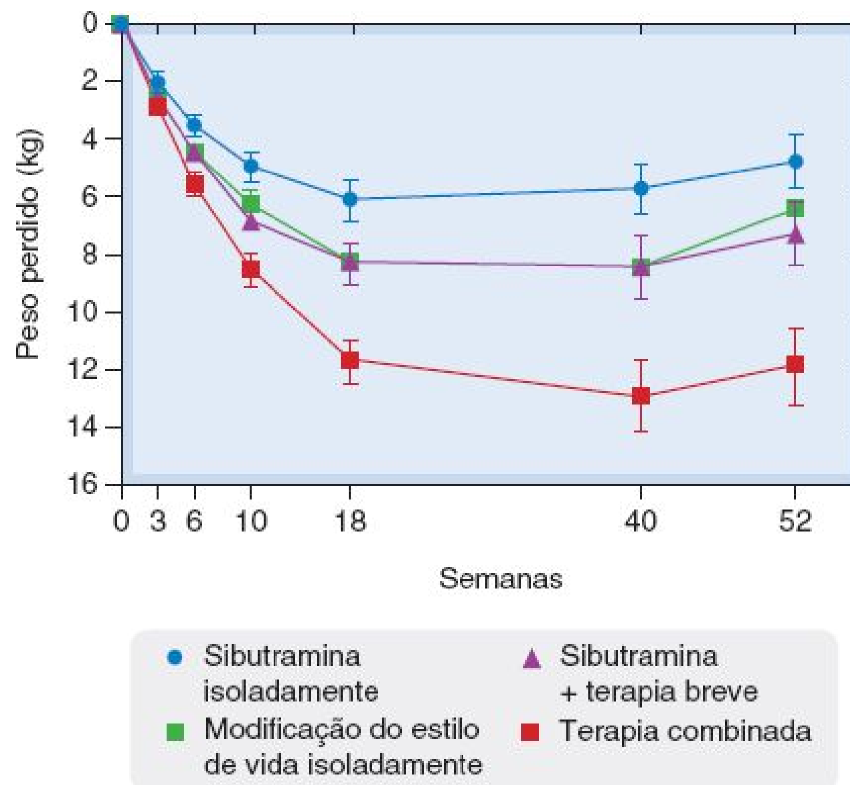


Figura 33.3 **Efeito do tratamento com supressor de apetite que atua centralmente, a sibutramina, isolada ou em combinação com a modificação do estilo de vida.** Neste estudo, 224 pacientes obesos foram tratados somente com sibutramina, ou somente tiveram aconselhamento para modificar o estilo de vida, ou foram tratados com a sibutramina em conjunto com um "breve" ou mais extenso programa de aconselhamento do estilo de vida. O *eixo Y* mostra a perda de peso em kg (erro padrão) por tempo (*eixo X*). É evidente que a sibutramina é muito mais eficaz como terapia para perda de peso quando combinada com alterações no estilo de vida do paciente. Isso é uma experiência comum quando se trata de obesidade. Nota: A sibutramina foi retirada do mercado em alguns países devido aos efeitos adversos cardiovasculares. (Modificada de Wadden *et al.*, 2005.)

SUPRESSORES DO APETITE QUE ATUAM CENTRALMENTE

Têm ocorrido muitas tentativas de usar fármacos que atuem centralmente no controle do apetite, e essa é uma área que ainda está sendo ativamente explorada pelos caçadores de substâncias. A **sibutramina** (atualmente retirada do mercado na maioria dos países devido à evidência clínica demonstrando um risco cardiovascular aumentado) inibe a recaptação de 5-

HT e norepinefrina nas localizações hipotalâmicas que regulam a ingestão de alimentos.[10] Seus efeitos principais são reduzir a ingestão de alimentos e causar uma perda de peso dependente da dose (Figura 33.3). Ela aumenta a saciedade e foi relatado que causa redução na circunferência abdominal, diminuição no plasma de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade, mas aumento nas de alta densidade. Como muitos outros regimes farmacológicos similares, a sibutramina era muito mais efetiva quando combinada com modificações do estilo de vida (Wadden *et al.*, 2005).

Contudo, outros fármacos serotoninérgicos mostraram ser promissores. A **lorcasserina**, um agonista do receptor 5-HT_{2C} (ver Capítulos 16 e 38), foi aprovada nos EUA em 2012 para utilização como supressor do apetite em alguns pacientes. Ela atua aumentando os níveis de POMC no hipotálamo. Em ensaios clínicos, aumentou a perda de peso pela dieta, mas os pacientes o reconquistaram após suspenderem o fármaco. **Qsymia®**, uma mistura de um antigo supressor de apetite, a **fentermina** e um anticonvulsivante, o **topiramato**, foi aprovada nos EUA em 2012, apesar de algumas reservas acerca de efeitos adversos cardiovasculares e outros. O fármaco estimula a liberação sináptica de serotonina, assim como de norepinefrina e dopamina (e aumenta a ação de GABA).

Outros fármacos que atuam centralmente e são também utilizados em alguns países para tratar a obesidade incluem **Contrave®**, uma mistura de um antagonista de receptores opioides, a **naltrexona**, e um inibidor da captação-recaptação de norepinefrina-dopamina, a **bupropiona**. A via canabinoide era o alvo do antagonista do receptor CB_1 **rimonabanto**, que foi originalmente desenvolvido para promover cessação tabágica (ver Capítulo 20). Esse fármaco foi introduzido como supressor do apetite após alguns ensaios clínicos encorajadores; porém, foi retirado do mercado posteriormente dos EUA em 2008, devido aos efeitos adversos sobre o humor, observados em alguns pacientes. O **taranabanto**, outro antagonista CB_1 promissor, teve um destino semelhante.

ORLISTATE

O único fármaco atualmente licenciado (2017) no Reino Unido para o tratamento da obesidade é o inibidor da lipase, **orlistate**, usado

concomitantemente com dieta e outras terapias (p. ex., exercício).

No intestino, o orlistate reage com resíduos de serina nos locais ativos das lipases gástrica e pancreática, inibindo irreversivelmente essas enzimas e, assim, impedindo a degradação da gordura da dieta a ácidos graxos e glicerol. Portanto, ele reduz a absorção (e causa a eliminação fecal correspondente) de cerca de 30% da gordura da dieta.

Administrado juntamente com dieta hipocalórica a indivíduos obesos, produz uma perda de peso modesta, mas consistente, em comparação com controles tratados com placebo. Em metanálise de 11 ensaios a longo prazo, controlados com placebo, englobando mais de 6.000 pacientes, o orlistate produziu uma redução do peso corporal 2,9% maior do que no grupo-controle, e 12% mais pacientes perderam 10% ou mais do seu peso corporal, em comparação com os controles (Padwal *et al.*, 2003).

Relatou-se, também, que o orlistate é eficaz em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 e outras complicações da obesidade. Ele reduz os níveis de leptina e da pressão arterial, protege contra as alterações da secreção biliar induzidas pela perda de peso, retarda o esvaziamento gástrico e a secreção gástrica e melhora vários parâmetros metabólicos importantes sem interferir na liberação ou ação dos hormônios da tireoide ou outros hormônios importantes (Curran e Scott, 2004). Não induz alteração no gasto de energia.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

Virtualmente, quase todo o orlistate (97%) é eliminado nas fezes (83% inalterados), sendo absorvidas apenas quantidades desprezíveis do fármaco ou de seus metabólitos.

Podem ocorrer cólicas abdominais, flatos com secreção e incontinência fecal, assim como borborigmo intestinal e manchas oleosas nas roupas. Surpreendentemente, apesar da possibilidade de ocorrência desses efeitos antissociais, o fármaco é bem tolerado. Pode ser necessária uma terapia suplementar com vitaminas lipossolúveis. A absorção das pílulas contraceptivas e da **ciclosporina** (ver Capítulo 27) pode ser reduzida. Em geral, a redução da absorção das pílulas contraceptivas não é clinicamente significativa, mas o caso da ciclosporina é mais grave. Devido ao seu bom registro de segurança, o orlistate foi recentemente licenciado para ser

incluído com alguns medicamentos que não precisam de prescrição para perda de peso.

Usos clínicos dos fármacos antiobesidade 

- O principal tratamento da obesidade é dieta adequada e aumento dos exercícios
- O **orlistate**, que causa má absorção de gordura, é usado em conjunto com restrição dietética em indivíduos obesos e também em pacientes com excesso de peso que tenham fatores de risco cardiovascular adicionais (p. ex., diabetes melito, hipertensão)
  - A terapia com orlistate deve ser interrompida após 12 semanas se o paciente não tiver sido capaz de perder pelo menos 5% do seu peso corporal desde o início do tratamento
- Muitos supressores do apetite que atuam centralmente (p. ex., fenfluramina, sibutramina) têm sido retirados do mercado por causa de dependência, hipertensão pulmonar ou outros efeitos adversos graves
- A cirurgia gastrintestinal ("bariátrica") para a obesidade influencia a secreção de incretina e é efetiva na obesidade acentuada.

NOVOS ENFOQUES DA TERAPIA DA OBESIDADE

Como se pode imaginar, a busca por agentes antiobesidade mais eficazes é alvo de esforços prodigiosos por parte da indústria farmacêutica. Casos raros de deficiência de leptina tiveram sucesso com tratamento a longo prazo com esse hormônio, mas é provável que seu uso seja mais que limitado no futuro. Diante disso, muitos outros enfoques estão sendo tentados (Kang e Park, 2012). Alguns visam explorar a ação ou a produção de sinais de saciedade neuroendócrina, como a CCK, para produzir supressão do apetite. Muitos desses hormônios de saciedade do TGI produzem tais efeitos quando administrados sistematicamente em seres humanos ou roedores, embora nem sempre sejam úteis; por exemplo, a CCK reduz o tamanho da refeição, mas aumenta a frequência (West *et al.*, 1984). Os peptídios do tipo glucagon,

como a **liraglutida**, que é utilizada para tratar o diabetes melito tipo 2 (ver Capítulo 32), têm também ações anoréxicas (Astrup *et al.*, 2009) e foram aprovados nos EUA para o tratamento da obesidade (por injeção apenas). Outros peptídios testados incluem análogos de amilina, oxintomodulina e de leptina e antagonistas NPY. Até a vacinação contra grelina ou somatostatina tem sido sugerida como uma estratégia terapêutica (Bhat *et al.*, 2017).

Outras estratégias visam alterar os níveis de neurotransmissores no SNC, como o NPY ou as melanocortinas, que transduzem sinais hormonais normais, regulando o apetite (Halford, 2006). A possibilidade de tratamento do próprio receptor MC_4 como alvo medicamentoso, juntamente com a observação de que defeitos na sinalização de MC_4 são prevalentes na obesidade, tem atraído muito interesse da indústria farmacêutica.

Devido à importância do sistema nervoso simpático no controle da regulação energética, pode-se prever que os agonistas dos receptores β_3-adrenérgicos possam ser úteis. No entanto, de modo decepcionante, apesar de terem sido investigados extensivamente (Arch, 2008), até o momento eles falharam em produzir uma vantagem terapêutica aceitável. Em contraste, o sistema serotoninérgico continua diretamente no quadro para o desenvolvimento de agentes antiobesidade adicionais (Oh *et al.*, 2016).

Kang e Park (2012) destacam o valor da combinação de terapias que visam às vias complexas envolvidas na regulação do apetite. A maioria das terapias farmacológicas é muito mais eficaz quando usada em conjunto com modificações do estilo de vida e de outros comportamentos. A importância dessa abordagem conjunta foi resumida por Vetter *et al.* (2010).

Em resumo, no momento em que este livro é escrito, é desanimador relatar que o número de fármacos licenciados para utilização na obesidade, pelo menos no Reino Unido, parece ser inversamente proporcional à magnitude crescente dos problemas de saúde associados. Em alguns outros países, como os EUA, a situação é um pouco melhor (Daneschvar *et al.*, 2016), embora tenha havido algum debate sobre quão útil este último grupo de fármacos irá realmente provar ser (Kim, 2016). No seu todo, é deprimente que, apesar de todo o trabalho inovador no controle neuroendócrino da alimentação e perda de peso, tão poucos novos fármacos tenham realmente encontrado o seu percurso no mercado. A ausência de sucesso sustentado com as terapias farmacológicas conduziu à emergência da cirurgia bariátrica

como a opção mais promissora a longo prazo para reduzir complicações, tais como hipertensão e diabetes melito, em pacientes com obesidade grave.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Regulação do peso corporal e da obesidade

Adan, R.A., Vanderschuren, L.J., la Fleur, S.E., 2008. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends Pharmacol. Sci. 29, 208–217. (*Visão geral bem acessível sobre essa área. Recomendado*)

Ahima, R.S., Osei, S., 2001. Molecular regulation of eating behaviour: new insights and prospects for future strategies. Trends Mol. Med. 7, 205–213. (*Revisão sucinta e louvável; com figuras excelentes e tabelas úteis dos mediadores envolvidos na estimulação e inibição do comportamento alimentar*)

Barsh, G.S., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., 2000. Genetics of body-weight regulation. Nature 404, 644–651.

Colditz, G.A., Willett, W.C., Rotnitzky, A., Manson, J.E., 1995. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann. Intern. Med. 122, 481–486.

Cornejo, M.P., Hentges, S.T., Maliqueo, M., Coirini, H., Becu-Villalobos, D., Elias, C.F., 2016. Neuroendocrine regulation of metabolism. J. Neuroendocrinol. 28, 1–12. (*Uma contribuição legível dos desenvolvimentos mais recentes no campo do controle neuroendócrino do apetite e alimentação. Cobre algum material não incluído aqui. Recomendado*)

Duranti, S., Ferrario, C., van Sinderen, D., Ventura, M., Turroni, F., 2017. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. Genes Nutr. 12 (18). (*Revê o papel das bactérias intestinais na obesidade*)

English, P.J., Ghatei, M.A., Malik, I.A., et al., 2002. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 2984–2987.

Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., et al., 1999. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N. Engl. J. Med. 341, 879–884. (*Um artigo clássico sobre o papel da leptina no controle do comportamento alimentar e controle do peso*)

Kennedy, G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol Sci 140, 578–592. (*Trabalho que formula, com base em experimentos com ratos, a ideia de que há um mecanismo homeostático localizado no hipotálamo para o controle da gordura corporal*)

Kopelman, P.G., 2000. Obesity as a medical problem. Nature 404, 635–643.

Pérusse, C., Rankinen, T., Zuberi, A., et al., 2005. The human obesity gene map: the 2004 update. Obes. Res. 13, 381–490. (*Revisão detalhada dos genes, marcadores e*

regiões cromossômicas que tenham mostrado estar associadas com a obesidade humana)

Lopomo, A., Burgio, E., Migliore, L., 2016. Epigenetics of obesity. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 140, 151–184.

McKinsey Global Institute, 2014. Overcoming obesity: an initial economic analysis, p. 120.

Ramesh, N., Gawli, K., Pasupulleti, V., Unniappan, S., 2017. Metabolic and cardiovascular actions of nesfatin-1: implications in health and disease. Curr. Pharm. Des. 23, 1453–1464.

Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y.C., et al., 2006. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring) 14, 529–644.

Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D.J., et al., 2000. Central nervous control of food intake. Nature 404, 661–671. (*Resumo de um modelo que apresenta os papéis dos hormônios e neuropeptídios no controle da ingestão de alimentos. Diagramas extraordinários. Observe que há vários outros artigos excelentes sobre a obesidade nesse suplemento da* Nature Insight)

Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 1996. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 87, 377–389.

Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 2001. Obesity regulation and energy balance. Cell 104, 531–543. (*Excelente revisão sobre o controle do SNC no suprimento energético/peso corporal, obesidade monogênica, fisiologia da leptina, circuitos neurais centrais, da via da melanocortina, do papel da insulina e da termogênese adaptativa*)

Weigle, D.S., 1994. Appetite and the regulation of body composition. FASEB J. 8, 302–310.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372, 425–432.

Fármacos utilizados na obesidade

Appolinario, J.C., Bueno, J.R., Coutinho, W., 2004. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? CNS Drugs 18, 629–651.

Arch, J.R., 2008. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from beta$_3$-adrenoceptor agonists. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 378, 225–240. (*Uma revisão abrangente que se concentra na demanda por fármacos antiobesidade que atuam por intermédio de receptores adrenérgicos β_3. Comentários e perspectivas úteis no domínio como um todo*)

Astrup, A., Rossner, S., Van Gaal, L., et al.; NN8022-1807 Study Group, 2009. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 374, 1606–1616.

Bhat, S.P., Sharma, A., 2017. Current drug targets in obesity pharmacotherapy – A review. Curr. Drug Targets 18, 983–993. (*Uma revisão útil de diversos agentes a serem testados como potenciais agentes antiobesidade. Inclui hormônios e outros agentes*)

Chiesi, M., Huppertz, C., Hofbauer, K.G., 2001. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. Trends Pharmacol. Sci. 22, 247–254. (*Revisão sucinta e admirável; tabela dos alvos potenciais e figuras simples e úteis das vias centrais e periféricas da regulação da energia e da regulação da termogênese*)

Collins, P., Williams, G., 2001. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? Br. J. Clin. Pharmacol. 51, 13–25. (*Visão geral – de uma perspectiva clínica – dos fármacos contra a obesidade atualmente disponíveis e dos futuros fármacos potenciais; bem escrita*)

Crowley, V.E.F., Yeo, G.S.H., O’Rahilly, S., 2002. Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 276–286. (*Revisão que ressalta que as abordagens farmacológicas do tratamento da obesidade necessitam alterar o equilíbrio entre o suprimento e o consumo energéticos e/ou alterar a divisão dos nutrientes entre tecido magro e gordura*)

Curran, M.P., Scott, L.J., 2004. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. Drugs 64, 2845–2864.

Daneschvar, H.L., Aronson, M.D., Smetana, G.W., 2016. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. Am. J. Med. 129 (879), e871–e876. (*Uma breve revisão de cinco fármacos aprovados recentemente pela FDA para o tratamento da obesidade. Cobre a maior parte da farmacologia destes fármacos. Útil*)

Di Marzo, V., Matias, I., 2005. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat. Neurosci. 8, 585–589. (*Uma discussão do papel putativo de endocanabinoides neste complexo mecanismo fisiológico; considera também aplicações terapêuticas surgindo nesta área*)

Halford, J.C., 2006. Obesity drugs in clinical development. Curr. Opin. Invest. Drugs 7, 312–318.

Kang, J.G., Park, C.Y., 2012. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. Diabetes Metab. J. 36, 13–25. (*Revisão breve e fácil de ler sobre novas terapias em potencial dos fármacos para a obesidade*)

Kaplan, L.M., 2005. Pharmacological therapies for obesity. Gastroenterol. Clin. North Am. 34, 91–104.

Kim, S., 2016. Drugs to treat obesity: do they work? Postgrad. Med. J. 92, 401–406. (*Um olhar bastante crítico sobre alguns fármacos candidatos recentes que aponta*

para uma perda de peso média de apenas 3 a 10% do peso inicial, em alguns casos)

Oh, C.M., Park, S., Kim, H., 2016. Serotonin as a new therapeutic target for diabetes mellitus and obesity. Diabetes Metab. J. 40, 89–98. (*Trata principalmente do potencial papel regulador da 5-HT na regulação periférica do metabolismo dos tecidos e do seu potencial de exploração para futuros agentes antiobesidade*)

Padwal, R., Li, S.K., Lau, D.C., 2003. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 27, 1437–1446.

Wadden, T.A., Berkowitz, R.I., Womble, G., et al., 2005. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N. Engl. J. Med. 353, 2111–2120.

Vetter, M.L., Faulconbridge, L.F., Webb, V.L., Wadden, T.A., 2010. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. Nat. Rev. Endocrinol. 6, 578–588. (*Esta avaliação salienta a importância de mudanças de estilo de vida em combinação com a terapia medicamentosa para combater a obesidade*)

West, D.B., Fey, D., Woods, S.C., 1984. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. Am. J. Physiol. 246, R776–R787.

Wilding, J.P.H. (Ed.). 2008. Pharmacotherapy of obesity. In: Parnham, M.J., Bruinvels, J. (Eds.), Milestones in Drug Therapy. Birkhäuser, Basle. (*Este livro cobre uma grande variedade de tópicos associados à obesidade e ao seu tratamento. Os colaboradores são especialistas nesse campo*)

Recursos úteis na *web*

www.who.int. (*Web page da OMS que traz dados sobre a prevalência da "globesidade" e sua distribuição pelo mundo; clique no link "Health Topics" e navegue até "Obesity" na lista alfabética de tópicos, para obter mais informações*)

www.cdc.gov. (*Essa é a página Web do Center for Disease Control and Prevention nos EUA. Há uma ligação para uma lista de tópicos de saúde, na qual se pode selecionar "Obesidade"*)

[1] “Pessoas que são naturalmente muito gordas podem morrer mais cedo que aquelas que são mais magras”, observou Hipócrates.

[2] A palavra é derivada do grego *leptos*, que significa magro.

[3] A linguagem pode ser confusa. “Fome”, obviamente, refere-se à vontade de comer. “Satisfação” é a sensação de ter comido o suficiente durante uma refeição. “Saciedade” é a sensação, depois de uma refeição, de que ainda não necessita de outra.

[4] Assim denominados porque a administração de cocaína ou anfetamina estimula a transcrição desse gene. Sua expressão no hipotálamo está relacionada com o estado nutricional implicado no controle do apetite. Seu receptor não é conhecido, mas, provavelmente, modula a ação do NPY e da leptina.

[5] Esse feito é responsável pela “larica” (aumento voraz do apetite), um dos efeitos adversos comuns de fumar *Cannabis*.

[6] Até o tipo de flora intestinal vem sendo minuciosamente estudado como potencial fator determinante da obesidade (Duranti *et al.*, 2017). A noção de que isso poderia ser suplementado com “probióticos” para modificar o risco tem atraído atenção. *Holy shit!* foi o título de um artigo de uma revista sobre o assunto (*The Economist*, 12 de novembro de 2009).

[7] Em outras palavras, um trecho de DNA que se correlaciona ao desenvolvimento de obesidade e que, portanto, provavelmente contém – ou está ligado a – um gene relevante.

[8] Tal como o apresentador Bynum disse: “A cada minuto nasce um otário… e alguém para o enganar”… tiroxina (para aumentar a taxa metabólica, ver Capítulo 35), engolir parasitos (vermes intestinais competem pela comida ingerida), anfetaminas (ver Capítulo 59), fármacos que causam má absorção, desse modo vazando gordura pelo reto (ver mais adiante neste capítulo)… realmente!

[9] Foi relatado que o DNP era administrado aos soldados russos durante a Segunda Guerra Mundial, para mantê-los aquecidos.

[10] Muitos fármacos antidepressivos atuam por meio do mesmo mecanismo (ver Capítulo 48) e também causam perda de peso pela redução do apetite. Entretanto, a sibutramina não apresenta propriedades antidepressivas. Além disso, pacientes depressivos geralmente são obesos, e os fármacos antidepressivos são utilizados para tratar ambas as condições (Appolinario *et al.*, 2004).

34 A Hipófise e o Córtex Suprarrenal

CONSIDERA3XES GERAIS

A hipófise e o córtex da glândula suprarrenal liberam hormônios que regulam o equilíbrio de sal e água, o dispêndio de energia, o crescimento, o comportamento sexual, a função imunológica e muitos outros mecanismos vitais. O chefe no comando dessa impressionante campanha hormonal é o hipotálamo, e a unidade funcional é conhecida como *eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal* (HHSR). Na primeira parte deste capítulo, será revisto o controle da função hipofisária por hormônios hipotalâmicos, bem como os papéis fisiológicos e as utilidades clínicas dos hormônios das hipófises anterior e posterior. A segunda parte do capítulo concentra-se nos hormônios da suprarrenal e, em particular, no efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides. Este capítulo deve ser lido em conjunto com as seções relevantes dos Capítulos 3 e 27.

GLBNDULA HIPYFISE

A glândula hipófise (ou pituitária) compreende três estruturas histológicas distintas que emergem de dois precursores embriológicos separados (Figura 34.1). A *adeno-hipófise* e o *lobo intermediário* são derivados da endoderme da cavidade bucal, enquanto a *neuro-hipófise* deriva da ectoderme neural. Os lobos anterior e posterior recebem aferências neuronais independentes a partir do hipotálamo, com o qual têm íntima relação funcional.

ADENO-HIPYFISE

A *adeno-hipófise* secreta vários hormônios cruciais para a função fisiológica normal. Nesse tecido, há células especializadas, tais como *corticotrofos*, *lactotrofos* (*mamotrofos*), *somatotrofos*, *tireotrofos* e *gonadotrofos*, que secretam hormônios que regulam diferentes órgãos endócrinos do corpo (Tabela 34.1). Entremeados nelas existem outros tipos celulares, incluindo as células *foliculoestreladas*, que têm influência nutricional e regulatória sobre células endócrinas secretoras de hormônios.

A secreção da adeno-hipófise é amplamente regulada pela liberação, a partir do hipotálamo, daqueles que são geralmente conhecidos como "fatores de liberação" (na verdade, hormônios locais), que alcançam a hipófise por intermédio da corrente sanguínea.[1] O suprimento sanguíneo que chega ao hipotálamo divide-se para formar uma rede de capilares, o *plexo primário*, que escoa para os *vasos portais hipofisários*. Estes passam pelo pedículo da hipófise para suprir um *plexo secundário* de capilares na adeno-hipófise. Neurônios peptidérgicos no hipotálamo secretam vários hormônios liberadores ou inibitórios diretamente nos capilares do plexo capilar primário (Tabela 34.1 e Figura 34.1). A maioria deles regula a secreção de hormônios do lobo anterior, embora os *hormônios melanócito-estimulantes* (MSH; do inglês, *melanocyte-stimulating hormones*) sejam secretados principalmente a partir do lobo intermediário.

Vias de retroalimentação (*feedback*) negativa entre os hormônios do hipotálamo, a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas periféricas regulam a liberação de hormônios estimuladores. Os hormônios secretados pelas glândulas periféricas exercem ações regulatórias, tanto no hipotálamo quanto na adeno-hipófise, constituindo as vias *longas de retroalimentação negativa*. Os hormônios da adeno-hipófise que atuam diretamente no hipotálamo constituem a via *curta de retroalimentação negativa*.

Os neurônios peptidérgicos do hipotálamo são influenciados por outros centros do sistema nervoso central (SNC) e mediados por vias neurais que liberam dopamina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e peptídios opioides (que são particularmente abundantes no hipotálamo). O controle hipotalâmico da adeno-hipófise também é exercido por meio da *via dopaminérgica túbero-hipofisária* (ver Capítulo 40), cujos neurônios ficam justapostos ao plexo primário de capilares. A dopamina secretada diretamente na circulação portal hipofisária chega à adeno-hipófise por meio da corrente sanguínea, inibindo a secreção de prolactina (ver Capítulo 36).

HORMΦNIOS HIPOTALBMICOS

A secreção de hormônios pela pituitária anterior é, então, regulada primariamente pelos "fatores liberadores" de peptídios que se originam no hipotálamo. Os mais significativos são descritos com mais detalhes adiante. A somatostatina e o hormônio liberador de gonadotrofina são usados terapeuticamente, e os restantes têm principalmente utilidades diagnósticas ou são ferramentas de pesquisa úteis. Alguns desses peptídios também funcionam como neurotransmissores ou neuromoduladores em outros locais do SNC (ver Capítulo 40).

Somatostatina

A somatostatina é um peptídio de 14 resíduos de aminoácidos. Ela inibe a liberação do hormônio do crescimento e do hormônio estimulador da tireoide ou tireotrofina (TSH) da adeno-hipófise (Figura 34.2), além da liberação de insulina e glucagon pelo pâncreas. Ela também diminui a liberação da maioria dos hormônios gastrintestinais (GI) e reduz a secreção gástrica de ácido e a secreção pancreática.

A **octreotida** é um análogo da somatostatina de ação prolongada. É utilizada para o tratamento de *carcinoides* e outros tumores secretores de hormônios (ver Capítulo 16). Também tem um papel no tratamento da *acromegalia*, condição em que há excesso de secreção de hormônio do crescimento no adulto. Também causa a constrição dos vasos sanguíneos esplâncnicos e é utilizada para o tratamento de *varizes orofaríngeas*. Geralmente, a octreotida é administrada por via subcutânea. O pico da ação ocorre em 2 h, e o efeito supressor permanece por 8 h.

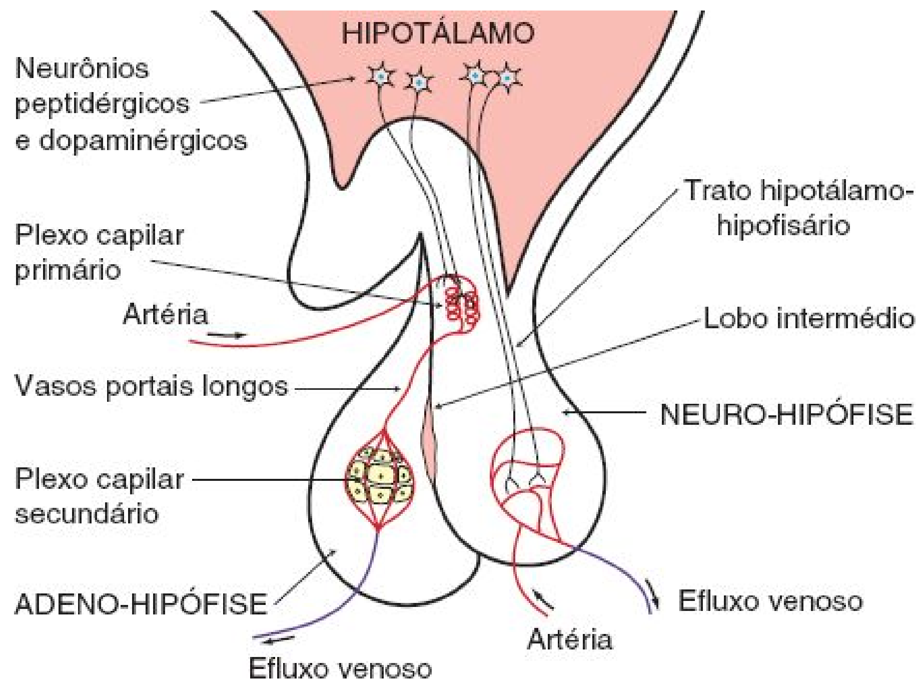


Figura 34.1 **Diagrama esquemático das relações vasculares e neuronais entre o hipotálamo, a neuro-hipófise e a adeno-hipófise.** Os principais vasos portais da adeno-hipófise ficam no pedículo hipofisário e originam-se do plexo primário no hipotálamo, mas alguns (os vasos portais curtos) originam-se no leito vascular da neuro-hipófise (não mostrado).

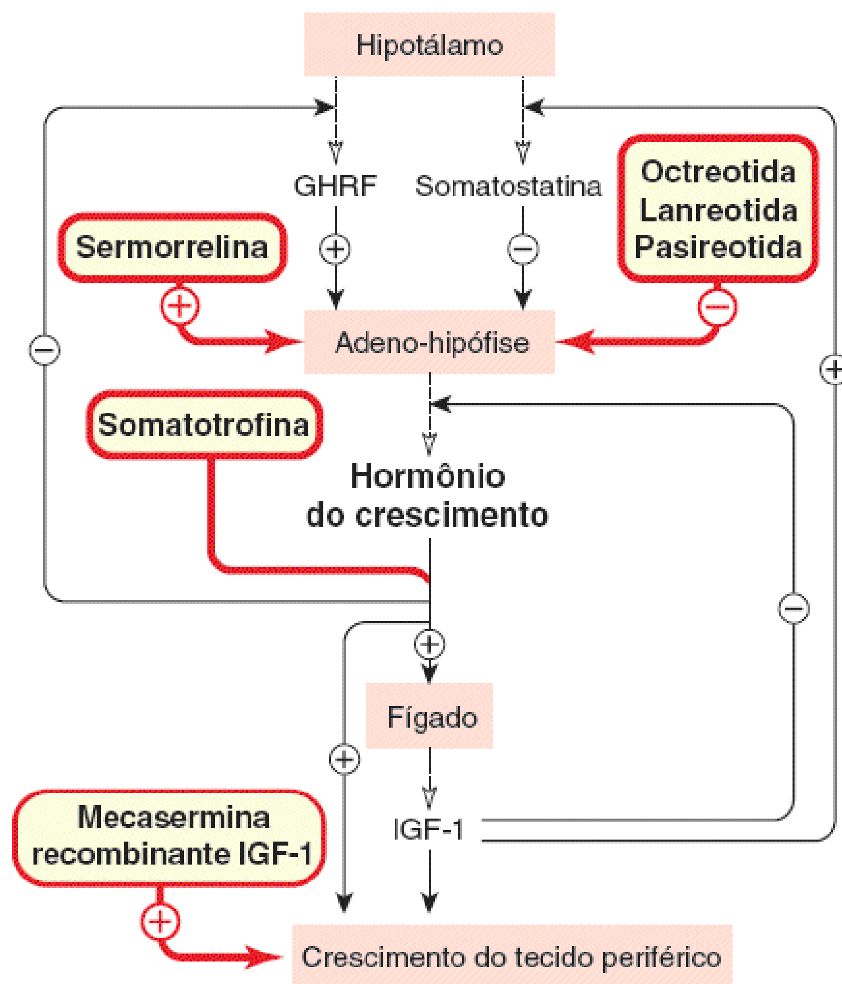


Figura 34.2 **Controle da secreção do hormônio do crescimento e suas ações.** Os fármacos são mostrados em *caixas amarelas com bordas vermelhas*. *GHRF*, fator de liberação do hormônio do crescimento; *IGF-1*, fator de crescimento semelhante à insulina-1.

Os efeitos adversos incluem dor no local da injeção e alterações GI. Também há relatos de cálculos biliares e hiperglicemia pós-prandial, e, em poucos casos, ocorreu hepatite aguda.

A **lanreotida** e a **pasireotida** têm efeitos semelhantes. A lanreotida também é usada no tratamento de tumores tireoidianos, enquanto a pasireotida, um análogo particularmente potente, é usada no tratamento da *síndrome de Cushing* quando a cirurgia é inapropriada ou ineficaz.

Hormφnio liberador de gonadotrofinas

O hormônio liberador de gonadotrofinas (ou de hormônio luteinizante [LH]) (GnRH, previamente conhecido como LHRH) é um decapeptídio que libera dos gonadotrofos tanto o *hormônio foliculoestimulante* quanto o *LH*. A **gonadorrelina**[2] e os seus análogos (**busserrelina**, **gosserrelina**, **leuprorrelina**, **nafarrenila** e **triptorrelina**) são usados principalmente no tratamento da infertilidade e de alguns tumores dependentes de hormônios (ver Capítulo 36).

Fator de liberaзro do hormфnio do crescimento (somatorrelina)

O fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF; do inglês, *growth hormone-releasing factor*) é um peptídio com 44 resíduos de aminoácidos. Sua principal ação está resumida na Figura 34.2.

▼ Um análogo, a **sermorrelina** (descontinuada em alguns países), é utilizado como teste diagnóstico para secreção de hormônio do crescimento. Quando administrado por via intravenosa, subcutânea ou intranasal, ocasiona secreção do hormônio do crescimento em minutos e concentrações máximas em 1 h. A ação é seletiva para os somatotrofos na adeno-hipófise, e nenhum outro hormônio da hipófise é afetado. Efeitos adversos são raros.

Hormфnio liberador de tireotrofina

O hormônio hipotalâmico liberador da tireotrofina (TRH) induz a liberação de TSH tireotrófico.

▼ A **protirrelina** (atualmente descontinuada no Reino Unido) é um TRH sintético usado no diagnóstico de alterações da tireoide (ver Capítulo 35). Quando administrada por via intravenosa em indivíduos normais, ela causa aumento na concentração plasmática de TSH, mas em pacientes com hipertireoidismo a resposta é diminuída porque a concentração de tiroxina elevada no sangue causa efeito de retroalimentação negativa na adeno-

hipófise. No hipotireoidismo ocorre o oposto, pois há defeito intrínseco na tireoide em si.

Fator de liberação da corticotrofina

O fator liberador de corticotrofina (CRF; do inglês, *corticotrophin-releasing factor*) é um peptídio que estimula a liberação do **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH, corticotrofina) e de β-endorfina dos corticotrofos, na adeno-hipófise. O CRF age em sinergia com o *hormônio antidiurético* (ADH; arginina-vasopressina, ver Capítulo 30), e tanto sua ação como sua liberação são inibidas pelos *glicocorticoides* (Figura 34.4). Preparações sintéticas são usadas para testar a capacidade da hipófise em secretar ACTH e para avaliar se a deficiência de ACTH é causada por defeito na hipófise ou no hipotálamo. Também são usadas para avaliar a função hipotalâmico-hipofisária após o tratamento da síndrome de Cushing (Figura 34.7).

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE

Os principais hormônios da adeno-hipófise estão assinalados na Tabela 34.1. As gonadotrofinas são avaliadas no Capítulo 36, e o TSH, no Capítulo 35. As ações dos restantes estão resumidas adiante.

Hormônio do crescimento (somatotrofina)

O hormônio do crescimento é secretado pelos somatotrofos e é o hormônio hipofisário mais abundante. Sua secreção é elevada no recém-nascido, diminuindo aos 4 anos a um nível intermediário, que é mantido até depois da puberdade, após a qual existe declínio. O hormônio do crescimento recombinante humano, a **somatropina**, está disponível para o tratamento de defeitos de crescimento e outros problemas de desenvolvimento.

Tabela 34.1 **Hormônios secretados pelo hipotálamo e pela adeno-hipófise e fármacos relacionados.**

Fator/hormônio hipotalâmico	Efeito na adeno-hipófise	Principais efeitos de hormônio da adeno-hipófise

CRF	Liberação do ACTH (corticotrofina) *Análogo:* tetracosactida	Estimula a secreção dos hormônios do córtex da suprarrenal (principalmente glicocorticoides); mantém a integridade do córtex da suprarrenal
TRH *Análogo:* protirrelina	Liberação do TSH (tireotrofina)	Estimula a síntese e a secreção dos hormônios da tireoide; mantém a integridade da glândula tireoide
GHRF (somatorrelina) *Análogo:* sermorrelina	Liberação do GH (somatotrofina) *Análogo:* somatropina	Regula o crescimento, em parte diretamente mas também por induzir a liberação de somatomedinas pelo fígado ou por outros tecidos; aumenta a síntese proteica, aumenta a glicemia, estimula a lipólise
Fator de inibição da liberação de hormônio do crescimento (somatostatina) *Análogos:* octreotida, lanreotida, pasireotida	Inibe a liberação do GH	Previne os efeitos do GHRF. Bloqueia a liberação de TSH
GnRH *Análogos:* “análogos da gonadorrelina” – busserrelina, gosserrelina, leuprorrelina, nafarrelina, triptorrelina	Liberação do FSH (Capítulo 36)	Estimula o crescimento do óvulo e do folículo de Graaf (na mulher) e a gametogênese (no homem); junto com o LH, estimula a secreção de estrógeno ao longo do ciclo menstrual e de progesterona na segunda metade do ciclo
	Liberação do LH ou hormônio estimulante das células intersticiais (Capítulo 36)	Estimula a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo; junto com o FSH, estimula a secreção de estrógeno e progesterona no ciclo menstrual; no homem, regula a secreção de testosterona
PRF	Liberação da prolactina	Previne os efeitos descritos acima
Fator inibidor da liberação de prolactina (provavelmente dopamina)	Inibe a liberação da prolactina	Junto com outros hormônios, a prolactina promove o desenvolvimento do tecido mamário durante a gravidez e estimula a produção de leite no período pós-parto

Fator de liberação do MSH	Liberação de α-, β- e γ-MSH	Promove a formação de melanina, o que leva ao escurecimento da pele; o MSH tem ações anti-inflamatórias e também regula o apetite/a alimentação
Fator inibidor da liberação de MSH	Inibe a liberação de α-, β- e γ-MSH	Previne os efeitos do MSH

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; *CRF*, fator de liberação da corticotrofina; *FSH*, hormônio foliculoestimulante; *GH*, hormônio do crescimento; *GHRF*, fator de liberação do hormônio de crescimento; *GnRH*, hormônio de liberação de gonadotrofina (ou hormônio luteinizante); *LH*, hormônio luteinizante; *MSH*, hormônio estimulante de melanócitos; *PRF*, fator de liberação de prolactina; *TRH*, hormônio liberador de tireotrofina; *TSH*, hormônio estimulante da tireoide.

■ Regulaзro da secreзro

A secreção do hormônio do crescimento é regulada pela ação do GHRF hipotalâmico e modulada pela somatostatina, como descrito anteriormente e esquematizado na Figura 34.2. Um outro peptídio estimulante da liberação de hormônio do crescimento (grelina) é liberado pelo estômago e pelo pâncreas e está implicado no controle do apetite e do peso corporal (ver Capítulo 33). Um dos mediadores da ação do hormônio do crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF; do inglês, *insulin-like growth factor)*-1, que é liberado pelo fígado, tem efeito inibitório sobre a secreção de hormônio do crescimento, estimulando a liberação de somatostatina do hipotálamo.

Assim como a secreção de outros hormônios da adeno-hipófise, a liberação do hormônio do crescimento é pulsátil, e sua concentração plasmática pode variar em 10 a 100 vezes. Essa oscilação ocorre repetidamente durante o dia e a noite, e reflete a dinâmica do controle hipotalâmico. O sono profundo é um estímulo potente da secreção de hormônio do crescimento, particularmente em crianças.

■ Aзxes

O principal efeito do hormônio do crescimento (e de seus análogos) é estimular o crescimento normal. Para isso, ele age em conjunto com outros hormônios secretados pela tireoide, pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal.

Estimula a produção hepática dos IGF – também chamados de *somatomedinas* –, que medeiam a maioria de suas ações anabólicas. IGF-1 (o mediador principal) medeia muitos desses efeitos anabólicos, estimulando a captação de aminoácidos e aumentando a síntese de proteínas pelo músculo esquelético (e, portanto, do volume do músculo), bem como pela cartilagem nas epífises dos ossos longos, influenciando, assim, o crescimento ósseo. Os receptores de IGF-1 existem em vários outros tipos celulares, incluindo hepatócitos e adipócitos.

■ Alteraзxes da produзro e uso clнnico

A deficiência do hormônio do crescimento (ou a falência da sua ação) resulta em *nanismo hipofisário*. Nessa condição, que pode resultar da ausência de GHRF ou de uma ausência de produção ou de ação de IGF, as proporções normais do corpo são mantidas apesar de a estatura global ser reduzida. O hormônio do crescimento é usado terapeuticamente nesses pacientes (geralmente crianças) e nos que sofrem de baixa estatura causada por insuficiência renal crônica ou associada à alteração cromossômica conhecida como *síndrome de Turner*.

Os seres humanos não são sensíveis ao hormônio do crescimento de outras espécies; portanto, deve-se utilizar clinicamente o hormônio do crescimento humano (hGH). Os cadáveres humanos foram a fonte original, mas isso levou à disseminação da *doença de Creutzfeldt-Jacob*, uma alteração neurodegenerativa mediada por um príon (ver Capítulo 41). Atualmente, o hGH é obtido por meio da tecnologia de DNA recombinante (somatropina), o que evita esse risco. Pode-se alcançar crescimento linear satisfatório pela administração de somatropina SC, 6 a 7 vezes/semana; o tratamento é mais bem-sucedido se iniciado precocemente.

O hGH também é utilizado ilicitamente por atletas (ver Capítulo 59) para aumentar a massa muscular. Doses elevadas apresentam sérios efeitos adversos, causando crescimento ósseo anômalo e cardiomegalia. Também foi testado como modo de combater as alterações corporais na senescência; os testes clínicos mostraram aumento da massa corporal, porém nenhuma melhora funcional. O IGF-1 recombinante humano (**mecasermina**) também está disponível para o tratamento da deficiência de crescimento em crianças que não tenham quantidades adequadas desse hormônio.

A produção excessiva de hormônio do crescimento em crianças resulta no *gigantismo*. A produção excessiva em adultos, que geralmente é resultado de tumor hipofisário benigno, resulta em acromegalia, patologia em que há aumento principalmente da mandíbula, das mãos e dos pés. O agonista de dopamina **bromocriptina** e a octreotida podem melhorar essa condição. Outro agente útil é o **pegvisomanto**, um análogo modificado do hormônio do crescimento preparado por meio da tecnologia recombinante, um antagonista altamente seletivo das ações do hormônio do crescimento.

Prolactina

A prolactina é secretada na adeno-hipófise por células do tipo lactotrofos (mamotrofos). São abundantes na glândula e aumentam em número durante a gravidez, provavelmente pela influência dos estrógenos.

■ Regulaзro da secreзro

A secreção da prolactina está sob controle inibitório tônico da dopamina (atuando nos receptores D_2 dos lactotrofos) liberada pelo hipotálamo (Figura 34.3 e Tabela 34.1). O principal estímulo para a liberação é a sucção; em ratos, o odor e os sons emitidos pelos filhotes famintos também são desencadeantes eficazes. Os reflexos neurais da mama podem estimular a secreção pelo hipotálamo do(s) fator(es) liberador(es) de prolactina, como o TRH e a **ocitocina**. Os estrógenos aumentam tanto a secreção de prolactina quanto a proliferação de lactotrofos, por meio da liberação do neuropeptídio *galanina* por um subgrupo de lactotrofos. Antagonistas de dopamina (usados principalmente como fármacos antipsicóticos; ver Capítulo 47) são estimulantes potentes da liberação de prolactina, enquanto agonistas como a bromocriptina (ver Capítulos 40 e 47) suprimem a liberação de prolactina. A bromocriptina também é usada na doença de Parkinson (ver Capítulo 41).

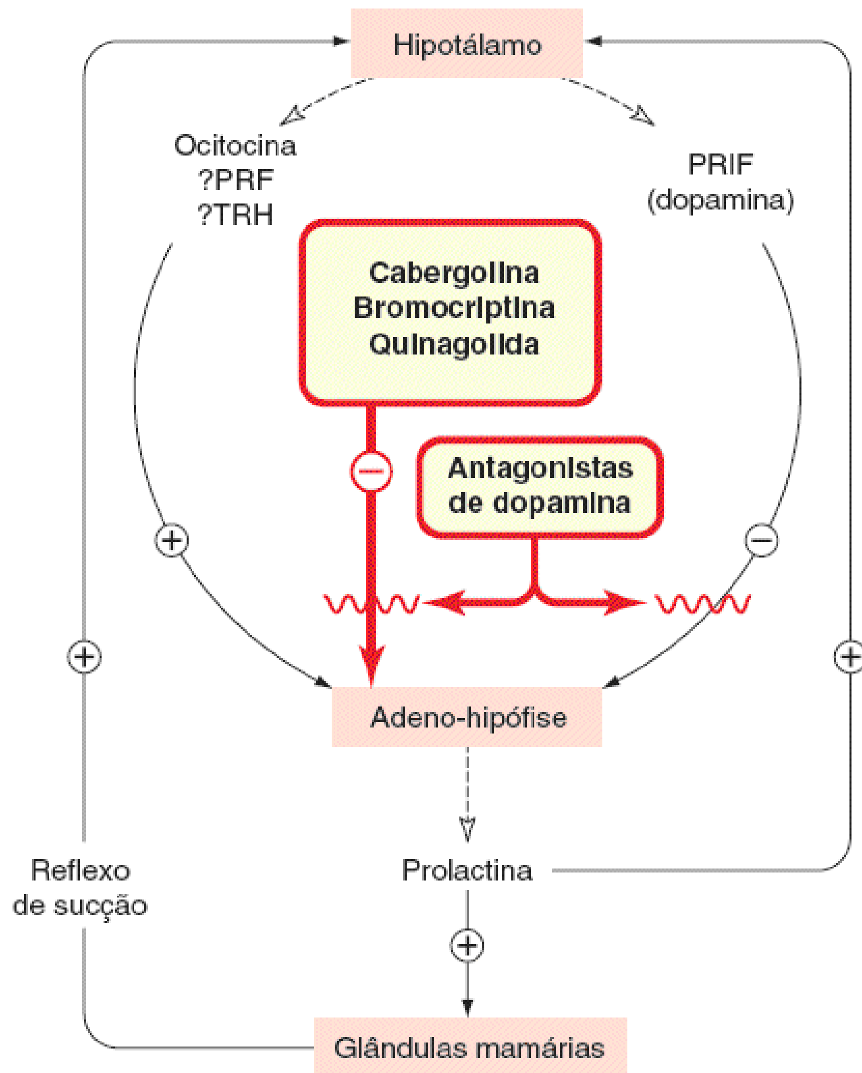


Figura 34.3 **Controle da secreção de prolactina.** Os fármacos são mostrados em quadros amarelos. *PRF*, fator de liberação de prolactina; *PRIF*, fator inibidor da liberação de prolactina; *TRH*, hormônio de liberação de tireotrofina.

■ Aзxes

O receptor de prolactina é um receptor transmembrana de domínio isolado do tipo ligado a quinase (ver Capítulo 3) relacionado com os receptores de citocina. São conhecidas diversas isoformas e variantes de *splice* diferentes. Esses receptores não são encontrados apenas na glândula mamária, mas estão distribuídos amplamente pelo organismo, incluindo no cérebro, nos ovários, no coração, nos pulmões e no sistema imune. A principal função da prolactina nas mulheres é o controle da produção de leite. No parto, a concentração de

prolactina aumenta, e a lactação é iniciada. A manutenção da lactação depende da sucção (ver adiante), que causa um aumento dos níveis de prolactina no sangue de 10 a 100 vezes em 30 minutos.

Juntamente com outros hormônios, a prolactina é responsável pela proliferação e diferenciação do tecido mamário durante a gravidez. Ela também inibe a liberação de gonadotrofinas e/ou a resposta dos ovários a esses hormônios tróficos. Essa é uma das razões pelas quais a ovulação, em geral, não ocorre durante a amamentação.

▼ De acordo com uma hipótese bastante tentadora, a elevada concentração de prolactina no período pós-parto reflete sua função biológica como hormônio “parental”. Certamente, o ato de cuidar da ninhada e a atividade de construção de ninhos podem ser induzidos em aves, camundongos e coelhos, após injeção de prolactina. A prolactina também exerce outras ações aparentemente não relacionadas, incluindo o estímulo à mitogênese em linfócitos. Há evidências de que isso possa exercer um papel na regulação de respostas imunológicas.

■ Modificaзro da secreзro de prolactina

A prolactina não é usada clinicamente. A bromocriptina, um agonista dos receptores de dopamina, é usada para reduzir a secreção excessiva de prolactina (*hiperprolactinemia)*. Ela é bem absorvida VO, e as concentrações máximas ocorrem após 2 h. As reações adversas incluem náuseas e vômitos. Também podem ocorrer tontura, constipação intestinal e hipotensão postural. A **carbergolina** e a **quinagolida** são semelhantes.

Usos clínicos da bromocriptina 

- Impedir a lactação
- Tratar a galactorreia (*i. e.*, lactação não puerperal em ambos os sexos), resultante da secreção em excesso de prolactina
- Tratar tumores hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas)
- No tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 41) e da acromegalia.

Hormφnio adrenocorticotryfico

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) é o hormônio adeno-hipofisário que controla a síntese e liberação dos glicocorticoides do córtex da suprarrenal (Tabela 34.1). É um peptídio de 39 resíduos, derivado do precursor *pró-opiomelanocortina* pelo processamento proteolítico (POMC; do inglês, *pro-opiomelancortin*) sequencial. Atua no membro MC_2 da família dos receptores de melanocortina (ver adiante). A falha na ação do ACTH, devido a defeitos no seu receptor ou nas vias de sinalização intracelular, pode levar à deficiência grave de glicocorticoide (Chan *et al.*, 2008). Detalhes da regulação da secreção de ACTH são mostrados na Figura 34.4.

▼ Esse hormônio desempenha (junto com a cortisona) um papel importante na história do tratamento da inflamação (ver o trabalho de Hench *et al.*, da década de 1940), pois se observou, pela primeira vez, que ambas as substâncias tinham efeitos anti-inflamatórios em pacientes com doença reumática. Pensou-se que o efeito do ACTH fosse secundário ao estímulo do córtex da suprarrenal, mas, curiosamente, o hormônio também tem ações anti-inflamatórias por si só, por meio da ativação de receptores macrofágicos (melanocortina) MC_3 (Getting *et al.*, 2002).

Atualmente, o ACTH em si não é usado com frequência em tratamentos, pois seu efeito é menos previsível que o dos corticosteroides e pode levar à formação de anticorpos. A **tetracosactida** (**tetracosactrina**), um polipeptídio sintético que consiste nos primeiros 24 resíduos N-terminal de ACTH humano,

sofre alguns dos mesmos inconvenientes, mas é agora usada amplamente para avaliar a competência do córtex da suprarrenal. O fármaco é administrado por via IM ou intravenosa, e a concentração de hidrocortisona no plasma é medida por radioimunoensaio.

■ Aзxes

Agindo por meio dos receptores MC_2, a tetracosactida e o ACTH têm duas ações no córtex da suprarrenal:

- Estímulo da síntese e liberação de glicocorticoides. Essa ação ocorre em minutos após a injeção, e as ações biológicas consequentes são, predominantemente, as dos esteroides liberados
- Ação trófica nas células do córtex da suprarrenal e regulação dos níveis de enzimas esteroidogênicas mitocondriais. A perda desse efeito é responsável pela atrofia da suprarrenal resultante da administração crônica de glicocorticoides, o que suprime a secreção de ACTH.

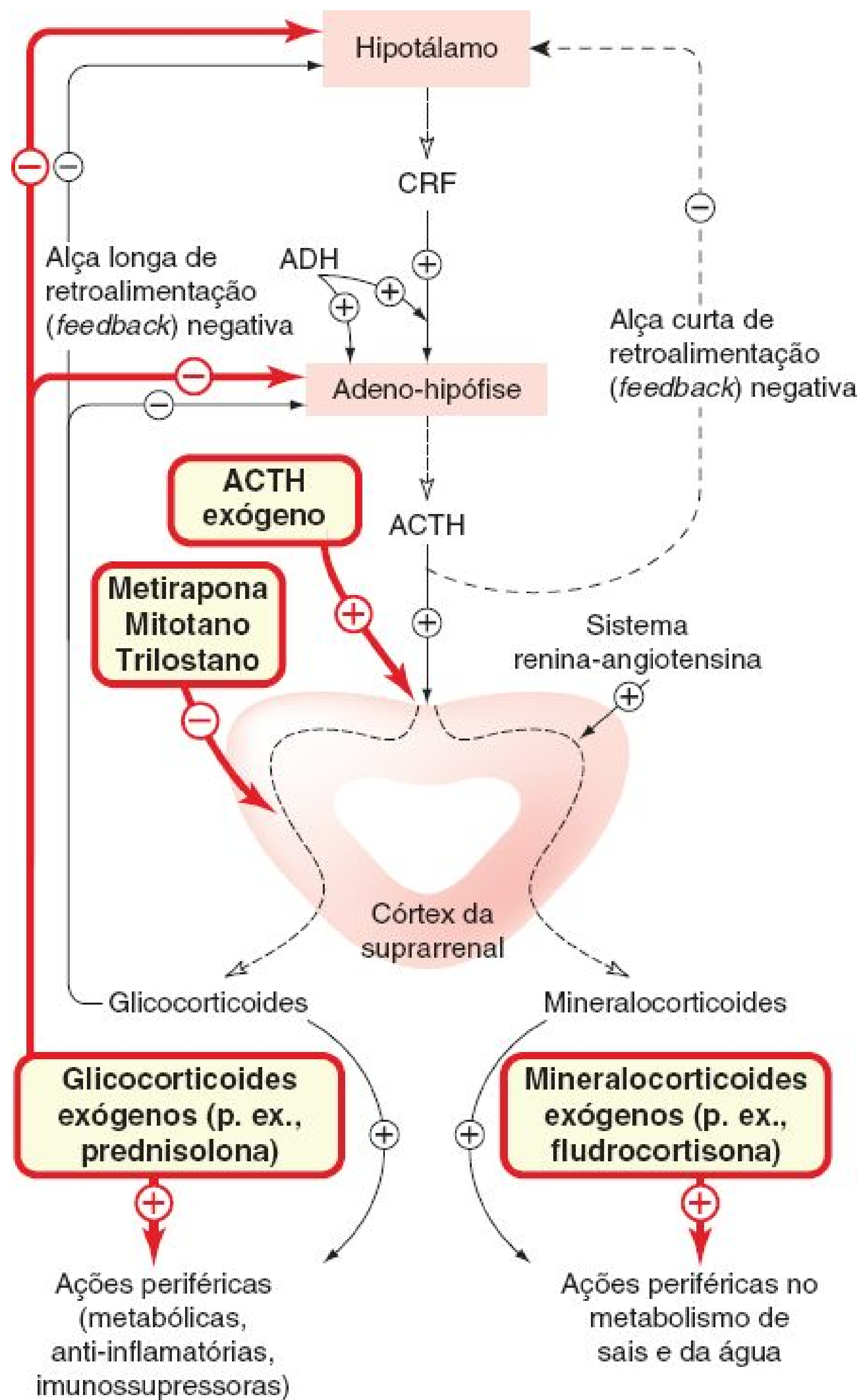


Figura 34.4 **Regulação da síntese e secreção dos corticosteroides da suprarrenal.** A alça longa de retroalimentação (*feedback*) negativa é mais significativa fisiologicamente que a alça curta (*linhas tracejadas*). O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) tem apenas efeito mínimo na produção de mineralocorticoides. Os fármacos são mostrados em quadros

amarelos. *ADH*, hormônio antidiurético (vasopressina); *CRF*, fator liberador de corticotrofina.

Hormφnio melanycito-estimulante (MSH)

Os peptídios α, β e γ-MSH são hormônios peptídicos com semelhança estrutural ao ACTH e derivavam do mesmo precursor. Em conjunto, esses peptídios são denominados *melanocortinas*, pois sua primeira ação reconhecida foi o estímulo à produção de melanina pelas células especializadas da pele, chamadas de *melanócitos*. Desse modo, eles têm um papel importante na determinação da coloração do cabelo, da pele e na reação à luz ultravioleta.

O MSH age nos receptores de melanocortina, dos quais cinco (MC_{1-5}) foram clonados. Estes são receptores acoplados à proteína G (GPC; do inglês, *G protein-coupled receptors*) e responsáveis por ativar a síntese de cAMP. A formação de melanina é controlada pelo receptor MC_1. O excesso de produção de α-MSH pode provocar proliferação anômala de melanócitos, predispondo à ocorrência de melanoma.

▼ As melanocortinas exibem vários outros efeitos biológicos. Por exemplo, o α-MSH inibe a liberação de interleucina (IL)-1β e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) reduz a infiltração neutrofílica e exibe atividade anti-inflamatória e antipirética. Os níveis de α-MSH são elevados no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Esses efeitos imunomoduladores são transduzidos pelos receptores MC_1 e MC_3. Vêm sendo pesquisados agonistas desses receptores que possam ter potencial anti-inflamatório. A injeção central de α-MSH também causa alterações no comportamento animal, como intensificação do preparo para a atividade sexual e aumento dela, além de redução da procura por alimento, por meio de suas ações nos receptores MC_4. Por isso, os agonistas de MC_4 estão sob investigação como tratamento potencial para a obesidade e impotência erétil.

A injeção intracerebroventricular ou intravenosa de γ-MSH aumenta a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo cerebral. Esses efeitos,

provavelmente, são mediados pelo receptor MC_4.

Dois ligantes que ocorrem naturalmente para os receptores de melanocortina (*peptídio agouti-sinalizador* e *peptídio agouti-relacionado*, juntos denominados *agouti*) foram descobertos em tecidos humanos. São proteínas que, competitivamente, antagonizam o efeito de MSH nos receptores de melanocortina.

Adeno-hipófise e hipotálamo 

- A adeno-hipófise secreta hormônios que regulam:
  - A liberação de *glicocorticoides* do córtex da suprarrenal
  - A liberação de hormônios da tireoide
  - A liberação de hormônios sexuais: a *ovulação* na mulher e a *espermatogênese* no homem
  - O *crescimento*
  - A estrutura e função da *glândula mamária*
- Cada hormônio da adeno-hipófise é autorregulado por um fator de liberação específico hipotalâmico. A liberação desses fatores é governada por mecanismos de *feedback*.

  Os fármacos clinicamente úteis desse tipo incluem:
  - *Fator de liberação do hormônio do crescimento* (**sermorrelina**) e análogos do hormônio do crescimento (**somatotrofina**)
  - *Fator de liberação de tireotrofina* (**protirrelina**) e hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina; usada para testar a função da tireoide)
  - **Octreotida** e **lanreotida**, análogos da ***somatostatina***, que inibem a liberação de hormônio do crescimento
  - *Fator de liberação de corticotrofina*, usado como método diagnóstico
  - *Fator de liberação de gonadotrofina*, ***gonadorrelina*** *e análogos*. Usados para tratar infertilidade e alguns carcinomas.

NEURO-HIPYFISE

A glândula hipofisária posterior (neuro-hipófise) consiste, em grande parte, em terminações de células nervosas provenientes dos *núcleos supraóptico* e *paraventriculares* do hipotálamo. Seus axônios formam o *trato hipotalâmico-hipofisário*, e suas fibras se encerram em terminações nervosas dilatadas e em íntima conexão com capilares na neuro-hipófise (ver Figura 34.1). Os peptídios sintetizados nos núcleos hipotalâmicos descem por esses axônios e penetram na neuro-hipófise, onde são armazenados e, posteriormente, secretados para a corrente sanguínea.

Os dois principais hormônios da neuro-hipófise são a **ocitocina** (que contrai a musculatura lisa do útero; ver Capítulo 36 para detalhes) e a **vasopressina** (ADH; ver Capítulos 23 e 30). Eles são nonapeptídios cíclicos altamente homólogos. Foram sintetizados diversos análogos que variam em suas propriedades antidiuréticas, vasopressoras e ocitócicas (estimulante uterino).

Hormônio adrenocorticotrófico e esteroides da suprarrenal 

- O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; **tetracosactrina**, **tetracosactida**) estimula a síntese e a liberação de glicocorticoides (p. ex., **hidrocortisona**), bem como de alguns andrógenos, do córtex da suprarrenal
- O fator liberador de corticotrofina (CRF) do hipotálamo regula a liberação de ACTH e é regulado por fatores neurais e pelo efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos glicocorticoides plasmáticos
- A liberação de mineralocorticoides (p. ex., aldosterona) do córtex da suprarrenal é controlada pelo sistema renina-angiotensina.

Vasopressina

■ Regulaзro da secreзro e papel fisiolygico

A vasopressina liberada da neuro-hipófise tem um papel crucial no controle do conteúdo de água do corpo por meio de sua ação nas células da porção distal

do néfron e nos túbulos coletores do rim (ver Capítulo 30). Os núcleos hipotalâmicos que controlam o balanço hídrico estão localizados próximo aos núcleos que sintetizam e secretam vasopressina.

Um dos principais estímulos para a liberação da vasopressina é o aumento da osmolaridade plasmática, que produz sensação de sede). A redução do volume sanguíneo circulante (*hipovolemia*) é outro estímulo, que, nesse caso, parte dos receptores do sistema cardiovascular ou da liberação de angiotensina. O *diabetes insípido* é uma condição em que grandes volumes de urina diluída são produzidos em razão da secreção de vasopressina reduzida ou ausente, ou da sensibilidade reduzida do rim ao hormônio.

■ Receptores da vasopressina

Existem três classes do receptor: V_{1A}, V_{1B} e V_2. Todos são GPCR. Os receptores V_2 estimulam a adenililciclase, que medeia as principais ações fisiológicas do ADH no rim, enquanto os receptores V_{1A} e V_{1B} estão associados ao sistema fosfolipase C/inositol trifosfato.

O receptor da ocitocina (receptor OT) também é um GPCR que sinaliza principalmente por meio da estimulação da fosfolipase C, mas tem uma ação secundária na adenililciclase. O ADH é um agonista parcial do OT, mas os seus efeitos estão limitados pela distribuição do receptor, que, como pode ser inferido da sua ação clássica no útero gravídico, é elevada no miométrio, no endométrio, na glândula mamária e nos ovários. As ações centrais da ocitocina (e do ADH) também atraíram a atenção dos sociobiólogos, pois são importantes na afinidade entre casais e em outras interações psicossociais.[3]

■ Aзxes

Ações no rim

A vasopressina liga-se aos receptores V_2 na membrana basolateral das células do túbulo distal e ductos coletores do néfron. Sua principal ação no ducto coletor é aumentar a taxa de inserção de canais de água (*aquaporinas*) na membrana luminal, aumentando, assim, a permeabilidade da membrana à água (ver Capítulo 30). Além disso, ativa transportadores de ureia e aumenta transitoriamente a absorção de Na^+, particularmente no túbulo distal.

Vários fármacos afetam a ação da vasopressina. Anti-inflamatórios não esteroidais e a **carbamazepina** aumentam seus efeitos, enquanto o **lítio**, a **colchicina** e os **alcaloides da vinca** os diminuem. Os efeitos desses dois últimos agentes são secundários à sua ação nos microtúbulos, a qual é necessária para o deslocamento dos canais de água. Os antagonistas do receptor V_2, **talvaptano e demeclociclina** (atualmente um antibiótico de tetraciclina), contrariam a ação da vasopressina nos túbulos renais e podem ser utilizados para tratar pacientes com retenção de água combinada com perda de sal urinária (e, assim, *hiponatremia*) causada pela secreção excessiva do hormônio. Essa *síndrome de secreção inapropriada de ADH* (SSIADH) está associada com malignidades nos pulmões ou outras, assim como com ferimentos na cabeça. Os antagonistas específicos dos receptores V_2 também estão sendo investigados para o tratamento da insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23).

Outras ações fora dos rins

O hormônio antidiurético provoca a contração da musculatura lisa, particularmente no sistema cardiovascular, pela atuação nos receptores V_{1A} (ver Capítulo 23). A afinidade desses receptores pelo ADH é menor que a dos receptores V_2, e os efeitos na musculatura lisa são observados apenas com doses maiores que aquelas que afetam os rins. O ADH também estimula a agregação plaquetária e a mobilização de fatores de coagulação. Quando liberado na "circulação portal" da hipófise, promove a liberação de ACTH da adeno-hipófise pela ação nos receptores V_{1B} (Figura 34.4). Acredita-se que, no SNC, o ADH, como a ocitocina, tenha um papel na modulação do comportamento emocional e social.

■ Aspectos farmacocinéticos

O ADH, e vários peptídios análogos, sejam usados clinicamente no tratamento do diabetes insípido ou como vasoconstritores. Vários análogos foram desenvolvidos para: (a) aumentar a duração da sua ação e (b) inverter a potência entre os receptores V_1 e V_2.

As principais substâncias usadas são:

- *A própria vasopressina*: ação de curta duração, baixa seletividade por receptores V_2, administrada pelas vias SC, IM ou por infusão

IV

- *A desmopressina*: ação de maior duração, seletividade por receptores V_2 e, portanto, menor efeito pressórico, podendo ser administrada por diversas vias, inclusive como *spray* nasal
- *A terlipressina*: duração de ação aumentada, ação vasopressora baixa, mas prolongada (propriedades antidiuréticas mínimas), utilizada para reduzir a hemorragia (p. ex., de varizes esofágicas) e manter a pressão arterial
- *A felipressina*: vasoconstritor cuja ação é de curta duração; o efeito vasoconstritor é usado junto com anestésicos locais, tais como prilocaína, para prolongar a ação anestésica (ver Capítulo 44).

A vasopressina é rapidamente eliminada, com meia-vida plasmática inferior a 10 min e ação de curta duração. As peptidases teciduais metabolizam o hormônio, e 33% deste são eliminados pelo rim. A desmopressina é menos sujeita à degradação pelas peptidases, e sua meia-vida plasmática é de 75 min.

■ Efeitos adversos

Ocorrem poucos efeitos adversos, sendo a maioria de natureza cardiovascular, embora a vasopressina administrada por via intravenosa possa causar espasmo das artérias coronárias, levando a angina. Contudo, esse risco pode ser minimizado se os peptídios antidiuréticos forem administrados por via intranasal.

Neuro-hipófise 

- A neuro-hipófise secreta:
  – Ocitocina (ver Capítulo 36)
  – Hormônio antidiurético (**vasopressina**), que age nos receptores V_2 no túbulo distal do rim, aumentando a reabsorção de água, e, em concentrações mais elevadas, nos receptores V_1, causando vasoconstrição. Além disso, estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico
- As substâncias disponíveis para uso clínico são a **vasopressina** e os análogos, **desmopressina**, **felipressina** e **terlipressina**.

Uso clínico do hormônio antidiurético (vasopressina) e análogos 

- Diabetes insípido: **felipressina**, **desmopressina**
- Tratamento inicial de varizes esofágicas com sangramento: **vasopressina**, **terlipressina**, **felipressina** (a **octreotida** – um análogo da somatostatina – também é usada, mas a injeção direta de esclerosante por via endoscópica é o tratamento de escolha)
- Profilaxia de sangramentos no caso de hemofilia (p. ex., antes de extração dentária): **vasopressina**, **desmopressina** (pelo aumento da concentração do fator VIII)
- A **felipressina** é usada como vasoconstritor com anestésicos locais (ver Capítulo 44)
- A desmopressina é usada para o tratamento da **enurese** noturna persistente em crianças maiores e adultos.

CYRTEX DA SUPRARRENAL

A glândula suprarrenal é composta de duas partes: a *medula* interna, que secreta catecolaminas (ver Capítulo 15), e o *córtex* externo, que secreta os esteroides da suprarrenal. O córtex é composto por três zonas concêntricas: a *zona glomerulosa* (camada mais externa), que produz os mineralocorticoides; *a zona fasciculada*, que produz os glicocorticoides; e a *zona reticular*, a mais interna, que produz precursores de androgênios. Os principais esteroides da suprarrenal são aqueles com atividades de glicocorticoides e mineralocorticoides.[4] A secreção de androgênios (ver Capítulo 35) pelo córtex não será considerada neste capítulo.

Os mineralocorticoides regulam o balanço hídrico e eletrolítico, e o principal hormônio endógeno é a *aldosterona*. Os glicocorticoides têm ações difusas no metabolismo de carboidratos e de proteínas, além de possuírem potente efeito regulatório sobre os mecanismos de defesa do organismo (ver Capítulos 7 e 27). A suprarrenal secreta uma mistura de glicocorticoides. O principal hormônio nos seres humanos é a *hidrocortisona* (também chamada de *cortisol*, o que causa confusão) e, em roedores, é a *corticosterona*. As ações dos mineralocorticoides e dos glicocorticoides não são completamente separadas nos esteroides de ocorrência natural, sendo que alguns glicocorticoides têm efeitos significativos no balanço hidreletrolítico. Na verdade, a hidrocortisona e a aldosterona têm ações iguais nos receptores de mineralocorticoides, mas, nos tecidos sensíveis a mineralocorticoides, como o rim, a ação da *11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2* converte a hidrocortisona em um metabólito inativo, a *cortisona*,[5] desse modo impedindo o tecido de responder à hidrocortisona. De modo interessante, existe evidência crescente de que alguma síntese glicocorticoide pode se dar em localizações extrassuprarrenais tais como o timo e a pele (Talaber *et al.*, 2015; Hannen *et al.*, 2017), proporcionando uma perspectiva recente no controle local de processos inflamatórios.

Tabela 34.2 **Comparação dos principais agentes corticosteroides usados para tratamento sistêmico (usando a hidrocortisona como padrão).**

		Potência relativa aproximada no uso clínico			
Composto	**Afinidade relativa**	**Anti-inflamatória**	**Retenção de sódio**	**Duração de ação após**	**Observações**

	pelos GR			administração oral da dose[a]	
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	Curta	Fármaco de escolha na terapia de reposição
Cortisona	0 (profármaco)	0,8	0,8	Curta	Inativa até ser convertida em hidrocortisona; não é usada como anti-inflamatório por ter efeitos mineralocorticoides
Deflazacorte	0 (profármaco)	3	Mínima	Curta	Convertida em metabólito inativo pelas esterases plasmáticas Utilidade semelhante à da prednisolona
Prednisolona	2,2	4	0,8	Intermediária	Fármaco de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores sistêmicos
Prednisona	0 (profármaco)	4	0,8	Intermediária	Inativa até ser convertida em prednisolona
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	Intermediária	Anti-inflamatório e imunossupressor
Triancinolona	1,9	5	Nenhuma	Intermediária	Relativamente mais tóxica que as outras
Dexametasona	7,1	27	Mínima	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor,

					usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada (p. ex., edema cerebral); fármaco de escolha para supressão da produção do hormônio adrenocorticotrófico
Betametasona	5,4	27	Desprezível	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada
Fludrocortisona	3,5	15	150	Curta	Fármaco de escolha pelos efeitos mineralocorticoides
Aldosterona	0,38	Nenhuma	500	N/D	Mineralocorticoide endógeno

[a]Duração de ação (meia-vida em horas): curta, 8 a 12; intermediária, 12 a 36; longa, 36 a 72. Alguns fármacos são inativos até serem convertidos em compostos ativos *in vivo* e, portanto, apresentam afinidade desprezível pelo receptor de glicocorticoides.

GR, receptor de glicocorticoide. Dados sobre afinidade relativa obtidos de Baxter e Rousseau, 1979.

Com exceção da *terapia de reposição*, os glicocorticoides são mais comumente usados graças às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (ver Capítulo 27). Nesse contexto terapêutico, suas ações metabólicas e de outros tipos são consideradas como efeitos adversos. Têm sido desenvolvidos esteroides sintéticos que exibem uma separação parcial das ações glicocorticoides dos mineralocorticoides (Tabela 34.2), mas não foi

ainda possível separar completamente as ações anti-inflamatórias de outras ações dos glicocorticoides.

▼ A glândula suprarrenal é essencial à vida, e animais que tiveram essa glândula retirada são capazes de sobreviver somente em condições rigorosamente controladas. Em seres humanos, a deficiência na produção de corticosteroides, chamada *doença de Addison*, caracteriza-se por fraqueza muscular, pressão arterial baixa, depressão, anorexia, perda de peso e hipoglicemia. A doença de Addison pode ter etiologia autoimune ou pode ser secundária à destruição da glândula por condições inflamatórias crônicas, como tuberculose.

Quando os corticosteroides são produzidos em excesso, o quadro clínico depende de qual espécie molecular é predominante. A atividade excessiva de glicocorticoides resulta na *síndrome de Cushing*, cujas manifestações estão ilustradas na Figura 34.7. Essa alteração pode ser causada pela hipersecreção das glândulas suprarrenais ou pela administração prolongada de glicocorticoides. A produção excessiva de *mineralocorticoides* resulta em retenção de Na^+ e perda de K^+. Isso pode ocorrer por hiperatividade das suprarrenais ou por tumores da glândula (*hiperaldosteronismo primário*, ou *síndrome de Conn*, uma causa incomum, mas importante, de hipertensão; ver Capítulo 23), ou por ação excessiva do sistema renina-angiotensina, como ocorre em doença renal, cirrose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva (*hiperaldosteronismo secundário*).

GLICOCORTICOIDES

Sнntese e libera3ro

Os glicocorticoides não são armazenados na suprarrenal, mas são sintetizados sob influência do ACTH circulante secretado na adeno-hipófise (Figura 34.4) e liberados de maneira pulsátil para a corrente sanguínea. Embora eles sejam

continuamente liberados, existe um ritmo circadiano bem definido em sua secreção nos humanos sadios, cuja concentração sanguínea é maior durante a manhã e sofre redução gradual ao longo do dia, alcançando o ponto mais baixo à noite. A secreção do próprio ACTH (também de natureza pulsátil) é regulada pelo CRF liberado pelo hipotálamo e pelo ADH liberado pela neuro-hipófise. A liberação tanto de ACTH quanto de CRF, por sua vez, é inibida reflexamente pelo consequente aumento nas concentrações sanguíneas de glicocorticoides.

Os peptídios opioides também exercem um controle inibitório tônico na secreção de CRF, e fatores psicológicos, calor ou frio excessivos, lesões ou infecções, também podem afetar a liberação de ADH e CRF. Esse é o principal mecanismo pelo qual o eixo HHSR é ativado em resposta a ameaças detectadas no ambiente externo.

O precursor biossintético dos glicocorticoides é o colesterol (Figura 34.5). Regulada pelo ACTH, a conversão inicial de colesterol em *pregnenolona* é a etapa limitante da velocidade do processo. Algumas reações biossintéticas podem ser inibidas por fármacos, que têm utilidade no tratamento da doença de Cushing ou do carcinoma do córtex da suprarrenal. A **metirapona** impede a β-hidroxilação em C11 e, portanto, impede a formação de hidrocortisona e corticosterona. A síntese é bloqueada no estágio do 11-desoxicorticosteroide, e, como essas substâncias não exercem efeitos no hipotálamo e hipófise, ocorre aumento significativo de ACTH no sangue. Assim, a metirapona pode ser usada para avaliar a produção de ACTH e também para tratar pacientes com síndrome de Cushing. O **trilostano** (previamente utilizado para tratar a síndrome de Cushing e o hiperaldosteronismo primário, mas presentemente restrito a indicações veterinárias) bloqueia uma enzima anterior na via – a *3β-desidrogenase*. A **aminoglutetimida** inibe a etapa inicial na via biossintética e tem o mesmo efeito global que a metirapona.

O trilostano e a aminoglutetimida não são atualmente usados no Reino Unido, mas o **cetoconazol**, um agente antifúngico (ver Capítulo 54), também inibe a esteroidogênese e pode ser útil no tratamento especializado da síndrome de Cushing. O **mitotano** suprime a síntese de glicocorticoides por um mecanismo direto (e desconhecido) na glândula suprarrenal. É usado principalmente para tratar carcinomas do córtex da suprarrenal.

Mecanismo de a3ro dos glicocorticoides

Os efeitos relevantes dos glicocorticoides, para esta discussão, iniciam-se pela interação dos fármacos com receptores intracelulares específicos de glicocorticoides[6] pertencentes à superfamília dos receptores nucleares, embora possam existir outras proteínas ou pontos ligantes (Norman *et al.*, 2004). Essa superfamília também inclui receptores de mineralocorticoides, de esteroides sexuais, de hormônios tireoidianos, de vitamina D_3 e de ácido retinoico (ver Capítulo 3). O verdadeiro mecanismo de controle transcricional é complexo, com pelo menos quatro mecanismos operantes sobre o núcleo. Eles estão resumidos em diagrama na Figura 34.6.

Quando as ações nucleares dos receptores de glicocorticoides foram descobertas, pensava-se que esse mecanismo pudesse ser responsável por todas as ações desses hormônios, mas uma descoberta surpreendente destruiu essa ideia. Reichardt *et al.* (1998), usando camundongos transgênicos nos quais o receptor de glicocorticoides era incapaz de dimerizar (e, portanto, incapaz de funcionar no núcleo), descobriram que os glicocorticoides ainda conseguiam exercer uma grande quantidade de ações biológicas. Nesse sentido, além do controle da expressão gênica no núcleo, o próprio ligante do receptor pode iniciar eventos transducionais importantes enquanto ainda está no compartimento citosólico (pode até mesmo haver uma subpopulação de receptores que permanecem sempre nesse local). Um de tais efeitos parece ser a interação do receptor com o complexo regulador, NF-κB (ver Figura 34.6 e Capítulo 3), e outras interações importantes podem envolver sistemas de sinalização de quinases/fosfatases proteicas. Algumas destas ações citosólicas são muito rápidas. Por exemplo, a fosforilação pela PKC induzida pelo receptor de glicocorticoides ligado ao seu ligante e subsequente liberação da proteína *anexina A1*, a qual tem potentes efeitos inibitórios no tráfico de leucócitos e outras ações anti-inflamatórias, ocorre em minutos e não pode ser explicada pelas alterações na síntese proteica, havendo muitos outros exemplos (Buttgereit e Scheffold, 2002).

Recentemente, nosso entendimento sobre o domínio dos glicocorticoides foi enriquecido ainda mais pela descoberta de numerosas isoformas e variantes de junção de receptores de glicocorticoides (GR), algumas das quais são expressas de maneira específica para os tecidos (Oakley e Cidlowsky, 2013). Isso abre uma possibilidade real, no futuro, de fármacos glicocorticoides altamente seletivos.

Mecanismo de ação dos glicocorticoides 

- Os glicocorticoides ligam receptores intracelulares que depois dimerizam, migram para o núcleo e interagem com DNA para modificar a transcrição do gene, induzindo a síntese de algumas proteínas e inibindo a síntese de outras
- Muitas ações agudas dos glicocorticoides são mediadas por sistemas de sinalização desencadeados por um receptor ligante no citosol. Algumas são muito rápidas
- Pode haver diferentes populações de receptores, incluindo receptores ligados à membrana, os quais podem também transduzir ações rápidas
- As variantes tissulares e de splice do receptor glicocorticoide encontram-se distribuídas de maneira específica dos tecidos.

Aзxes

■ Efeitos metabylicos e sistкmicos gerais

Os principais efeitos metabólicos ocorrem no metabolismo de carboidratos e proteínas. Os glicocorticoides causam tanto redução da captura e utilização da glicose quanto aumento da gliconeogênese, resultando em tendência à hiperglicemia (ver Capítulo 32). Ocorre ainda aumento concomitante do armazenamento de glicogênio, que pode ser resultado da secreção de insulina em resposta ao aumento de açúcar no sangue. De modo geral, há síntese reduzida de proteínas e aumento da quebra delas, particularmente no músculo, o que pode levar à atrofia do tecido. As catecolaminas e alguns outros hormônios causam ativação de lipase por meio de uma quinase dependente de cAMP, cuja síntese requer a presença “permissiva” de glicocorticoides, sendo observados vários outros exemplos desse tipo de ação hormonal. A administração de grandes doses de glicocorticoides por longo período de tempo resulta na redistribuição da gordura corporal característica da síndrome de Cushing (Figura 34.7).

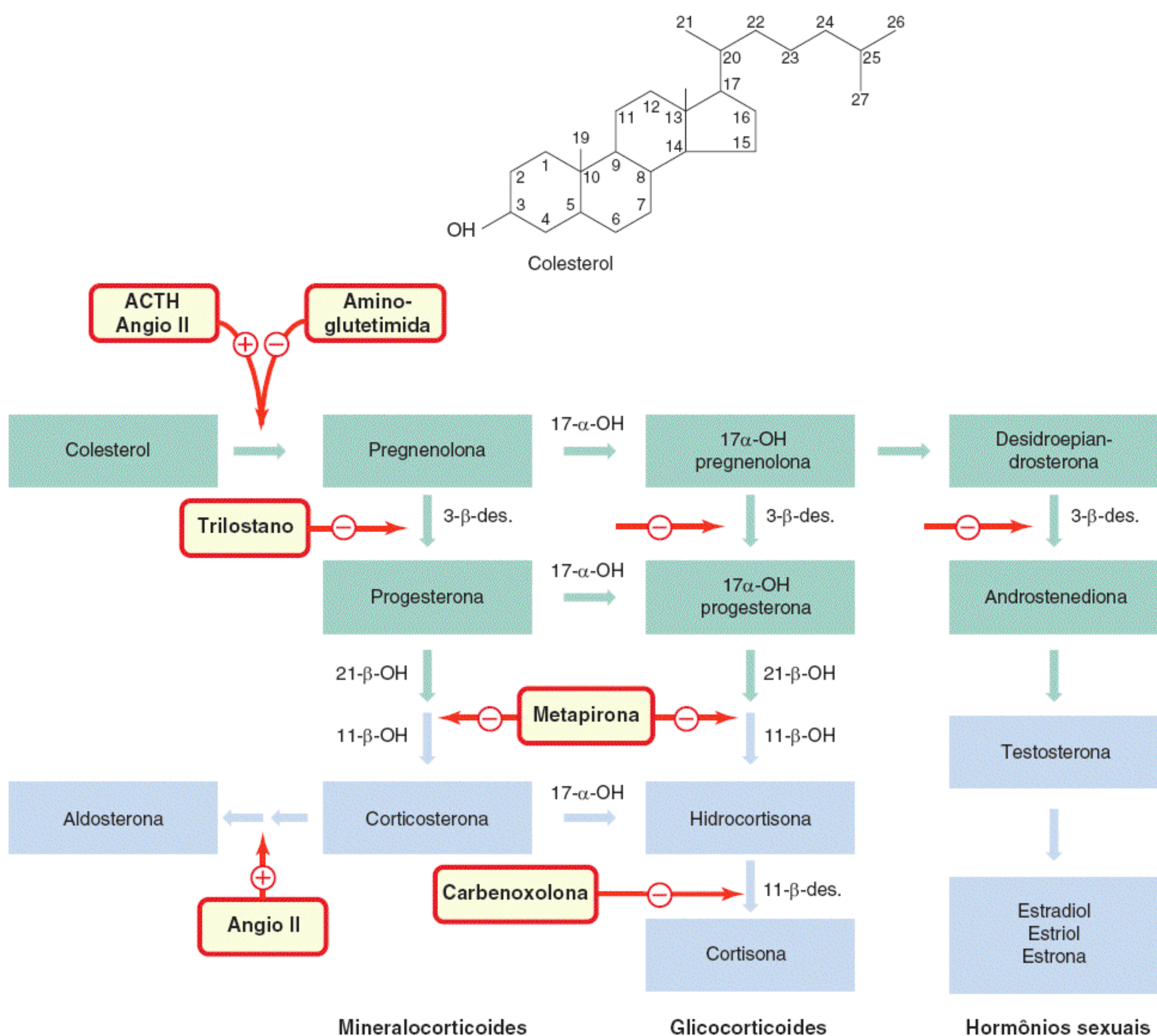


Figura 34.5 Biossíntese dos corticosteroides, mineralocorticoides e hormônios sexuais. Todos os hormônios sexuais são sintetizados a partir do colesterol. A via biossintética envolve os passos sucessivos de hidroxilação e desidrogenação, e estes são os alvos para os fármacos. Os intermediários são mostrados nas *caixas verdes*; as interconversões ocorrem entre as vias. As *caixas azuis* indicam os hormônios circulantes. Os fármacos são mostrados em *caixas amarelas de bordas vermelhas* junto a seus locais de ação. Os glicocorticoides são produzidos por células da zona fasciculada, e sua síntese é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); a aldosterona é produzida por células da zona glomerulosa, e sua síntese é estimulada pela angiotensina II (angio II). A metirapona inibe a síntese de glicocorticoides, a aminoglutetimida e o trilostano bloqueiam a síntese dos três tipos de esteroides da suprarrenal (ver o texto para detalhes). A carbenoxolona inibe a interconversão da hidrocortisona em cortisona nos rins. Isso não ocorre no mitotano, que inibe a síntese de hormônios da suprarrenal por um mecanismo

desconhecido. Enzimas: *17-α-OH*, 17-α-hidroxilase; *3-β-des.*, 3-β-desidrogenase; *21-β-OH*, 21-β-hidroxilase; *11-β-OH*, 11-β-hidroxilase; *11-β-des.*, 11-β-hidroxiesteroide desidrogenase.

Os glicocorticoides tendem a produzir balanço negativo de cálcio, por reduzirem a absorção de Ca^{2+} no trato GI e por aumentarem sua eliminação pelos rins. Juntamente com o aumento da quebra das proteínas da matriz óssea, esse processo pode causar osteoporose. Em concentrações não fisiológicas, os glicocorticoides exercem algumas ações de mineralocorticoides, levando à retenção de Na^+ e à perda de K^+, possivelmente por sobrecarga da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase e ação nos receptores de mineralocorticoides.

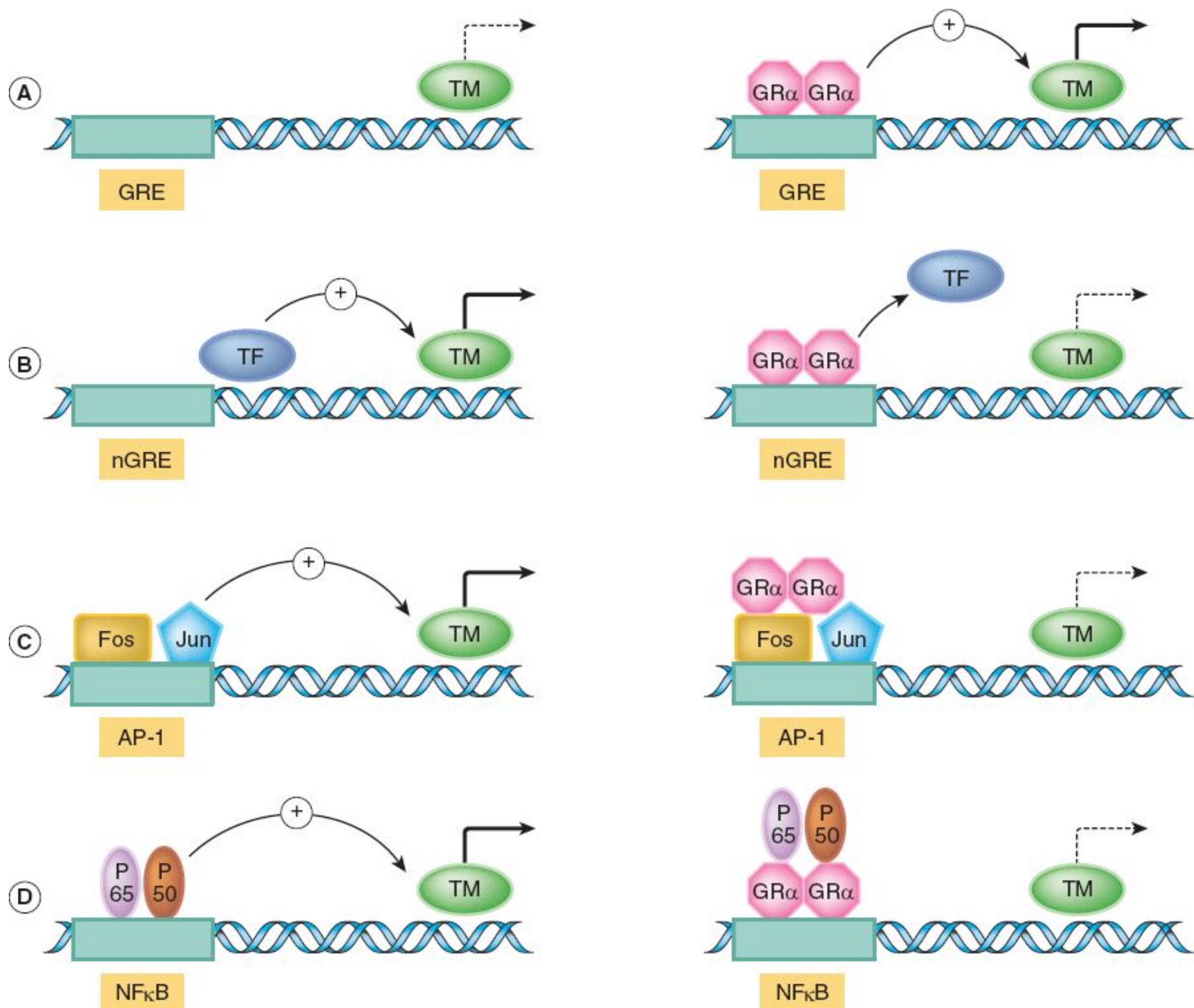


Figura 34.6 **Mecanismo molecular de ação dos glicocorticoides.** O esquema mostra quatro vias possíveis pelas quais o receptor de glicocorticoide modificado pelo ligante pode controlar a expressão gênica após o deslocamento no núcleo. **A.** Mecanismo básico de transativação. Nesse caso, presume-se que a maquinaria de transcrição (TM) esteja operando em nível baixo. O dímero do receptor de glicocorticoide (GR) modificado pelo ligante liga-se a um ou mais elementos de resposta a glicocorticoides "positivos" (GRE; do inglês, *glucocorticoid response elements*) dentro da sequência promotora (*zona sombreada*) e estimula a transcrição. **B.** Mecanismo básico de transrepressão. A TM é constitutivamente controlada por fatores de transcrição (TF). Ao ligar-se ao GRE "negativo" (nGRE), o complexo do receptor desloca esses fatores e a expressão é reduzida. **C.** Mecanismo Fos/Jun. A transcrição ocorre de forma acelerada com a ligação dos fatores de transcrição Fos/Jun ao seu ponto regulatório AP-1. Esse efeito é reduzido na presença do GR. **D.** Mecanismo do NFκB. Os TF P65 e P50 ligam-se ao ponto NFκB, promovendo a expressão gênica. Isso é impedido pela presença do GR, que se liga aos TF, evitando sua ação (isso pode ocorrer também no citoplasma). Para mais detalhes sobre a estrutura do GR, consultar o Capítulo 3. (Redesenhada de Oakley e Cidlowski, 2001.)

■ Efeitos de retroalimentaзro negativa na adeno-hipyfise e no hipotбlamo

Os glicocorticoides endógenos e exógenos exercem efeito de retroalimentação negativa na secreção de CRF e ACTH (ver Figura 34.4), inibindo a secreção de glicocorticoides endógenos e, potencialmente, levando à atrofia do córtex da suprarrenal. Caso o tratamento seja prolongado, podem ser necessários muitos meses para o retorno à função normal após a suspensão dos fármacos.

■ Efeitos anti-inflamatyrios e imunossupressores

Os glicocorticoides endógenos mantêm um nível baixo de tônus anti-inflamatório e são segregados em quantidades crescentes em resposta a estímulos inflamatórios. Consequentemente, os animais adrenalectomizados e os humanos com insuficiência suprarrenal mostram uma resposta aumentada mesmo a lesões e danos leves. Nessa base, sugeriu-se que a falta de secreção apropriada de glicocorticoides, em resposta a ferimentos ou infecções, pode estar na base de certas patologias inflamatórias crônicas humanas.

Os glicocorticoides exógenos são os fármacos anti-inflamatórios *por excelência* e, quando administrados terapeuticamente, suprimem as

manifestações do sistema imune tanto inato como adaptativo. Revertem praticamente todos os tipos de reações inflamatórias causadas por patógenos invasores, por estímulos químicos ou físicos ou por respostas imunes desencadeadas inadequadamente, como ocorre na hipersensibilidade ou na doença autoimune. Quando usados profilaticamente para inibir a rejeição de enxertos, os glicocorticoides são mais eficazes ao inibir o início e a propagação da resposta imune do que ao inibir as manifestações de uma resposta já estabelecida, na qual a proliferação clonal já ocorreu.

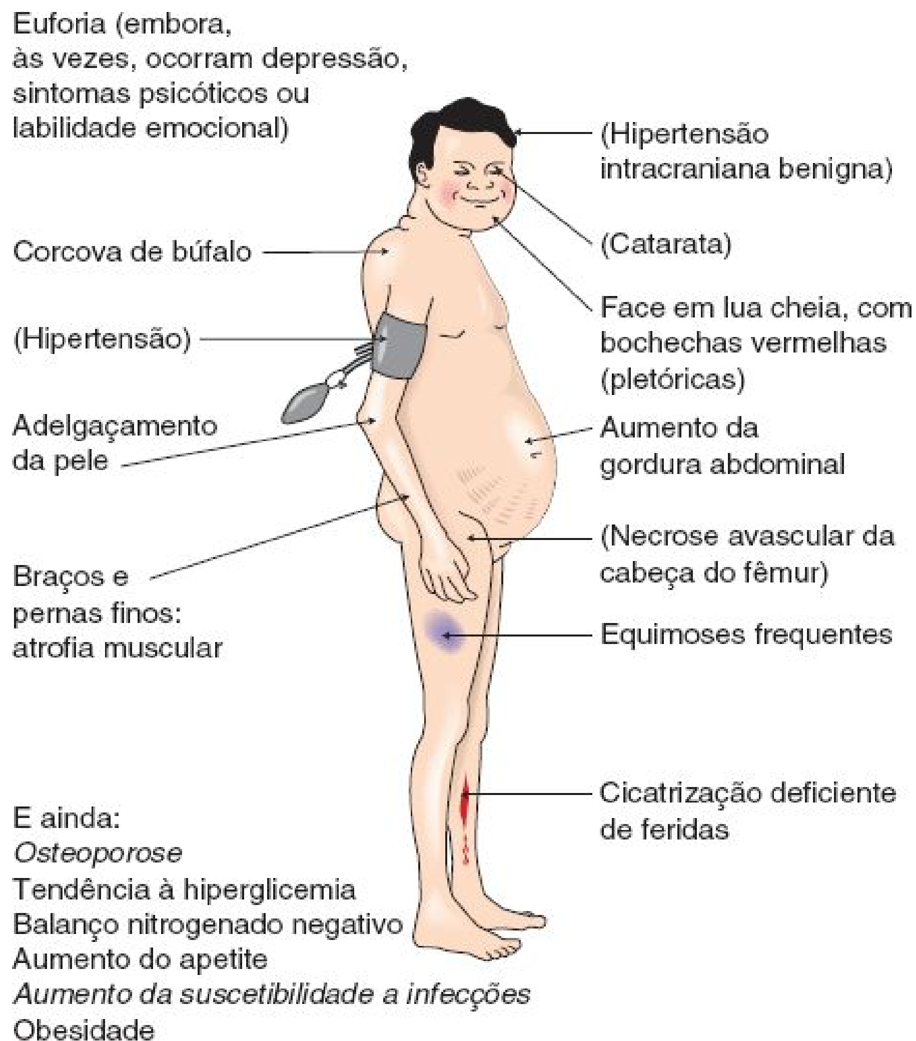


Figura 34.7 **Síndrome de Cushing.** Síndrome provocada pela exposição excessiva a glicocorticoides endógenos, por doenças (p. ex., um tumor secretor de hormônio adrenocorticotrófico) ou por administração prolongada de fármacos glicocorticoides (*síndrome de Cushing iatrogênica*). Os efeitos indicados em itálico são particularmente comuns. Os efeitos menos frequentes, relacionados

com a dose e duração do tratamento, são mostrados entre parênteses. (Redesenhada de Baxter e Rousseau, 1979.)

Não surpreende que seus efeitos anti-inflamatórios sejam complexos, considerando que os glicocorticoides modificam a expressão de muitos genes (aproximadamente 1% do genoma total é afetado) e que a extensão e a direção da regulação variam entre tecidos e mesmo entre momentos diferentes durante a doença.

As ações sobre as células *inflamatórias* incluem:

- Menor saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos e redução da ativação de neutrófilos, macrófagos e mastócitos, seguida de redução da transcrição gênica de fatores de adesão celular e citocinas
- Redução geral da ativação de células T-*helper* (Th), redução da expansão clonal das células T, e "troca" da resposta imune do tipo Th1 para Th2 (ver Capítulo 7)
- Redução da função dos fibroblastos, menor produção de colágeno e glicosaminoglicanos e, em algumas circunstâncias, diminuição da cicatrização e reparo.

As ações nos mediadores das respostas inflamatória e imune (ver Capítulos 18 e 19) incluem:

- Produção diminuída de prostanoides por meio da expressão reduzida de ciclo-oxigenase II e supressão da liberação de substrato de ácido araquidônico
- Produção reduzida de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α, fatores de adesão celular e GM-CSF, em grande parte devido à inibição da transcrição gênica
- Redução da concentração de componentes do complemento no plasma
- Produção diminuída de óxido nítrico pela isoforma induzida da sintetase 2 do óxido nítrico (NOS2)
- Redução da liberação de histamina e de outros mediadores pelos basófilos

- Redução da produção de imunoglobulina G (IgG)
- Síntese aumentada de fatores anti-inflamatórios, como IL-10, receptor solúvel de IL-1 e anexina-1.

Os glicocorticoides anti-inflamatórios endógenos circulam constantemente no sangue e estão aumentados durante os episódios inflamatórios, ou mesmo por antecipação a um evento estressante. Munck *et al.* (1984) sugerem que as ações anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides endógenos tenham um papel crucial contrarregulatório, pois previnem a ativação excessiva da inflamação e de outras reações poderosas de defesa que poderiam, se descontroladas, ameaçar a homeostase. Certamente, essa visão surgiu de trabalhos experimentais. Se, por um lado, esses fármacos têm grande valor no tratamento de condições caracterizadas por hipersensibilidade e inflamação indesejada, por outro lado, correm o risco de suprimir as mesmas reações de defesa que nos protegem de infecções e outros insultos.

Efeitos adversos

A terapia de reposição com glicocorticoides em doses baixas normalmente não traz problemas; porém, em doses elevadas ou administração prolongada, ocorrem efeitos adversos graves. Os principais são os seguintes:

- *Supressão da resposta a infecções ou lesões*: infecções oportunistas podem tornar-se muito graves se não forem tratadas rapidamente com agentes antimicrobianos e com aumento na dose do esteroide. Sapinho (*candidíase*, uma infecção fúngica; ver Capítulo 54) ocorre com frequência quando os glicocorticoides são administrados por inalação, em razão da supressão local dos mecanismos anti-inflamatórios. A cicatrização de lesões é prejudicada, e também pode ocorrer ulceração péptica
- *Síndrome de Cushing* (ver Figura 34.7)
- *Osteoporose*, com consequente risco de fraturas, é uma das principais limitações ao tratamento a longo prazo com glicocorticoides. Esses fármacos influenciam a densidade óssea, tanto pela regulação do metabolismo de cálcio e fosfato quanto pelos efeitos na produção e degradação do colágeno. Eles

reduzem a função dos osteoblastos (que depositam a matriz óssea) e aumentam a atividade dos osteoclastos (que digerem a matriz óssea). O efeito na irrigação dos ossos pode levar à necrose avascular da cabeça do fêmur (ver Capítulo 37)

- *Hiperglicemia* produzida por glicocorticoides exógenos pode transformar-se em diabetes franco
- *Desgaste muscular* e fraqueza muscular
- Em crianças, ocorre a *inibição do crescimento*,[7] caso o tratamento seja continuado por mais de 6 meses
- *Efeitos no SNC*: euforia e psicose com administração a curto prazo, depressão com o tratamento crônico
- *Outros efeitos*: glaucoma em pessoas com predisposição genética, aumento da pressão intracraniana e aumento da incidência de catarata.

A retirada abrupta desses fármacos após terapia prolongada pode resultar em insuficiência aguda da suprarrenal, devido à supressão da capacidade do paciente para sintetizar corticosteroides.[8] Devem-se seguir procedimentos cautelosos para a retirada em estágios. A recuperação da função total da suprarrenal demora aproximadamente 8 semanas, embora possa levar até 18 meses ou mais após tratamento prolongado com doses elevadas.

Aspectos farmacocinéticos

Existem muitos fármacos glicocorticoides em uso terapêutico. Embora o **cortisol** (**hidrocortisona**), um hormônio endógeno, seja comumente utilizado, seus derivados sintéticos são ainda mais usuais. Eles têm diferentes propriedades físico-químicas, bem como várias potências, e têm sido otimizados para administração por via oral, sistêmica ou intra-articular, ou para aplicação tópica, tal como por aerossol diretamente no trato respiratório ou no nariz, ou como gotas oftálmicas. Podem ser formulados como cremes ou pomadas para aplicação na pele (ver Capítulo 28), ou como enema de espuma para o trato GI (ver Capítulo 31). A administração tópica reduz a possibilidade de efeitos tóxicos sistêmicos, a não ser que sejam empregadas quantidades muito grandes. Quando é necessário o prolongamento da terapia com

glicocorticoides, a utilização em dias alternados pode reduzir a supressão do eixo HHSR ou outros efeitos adversos.

Os glicocorticoides endógenos são transportados no plasma ligados à *globulina de ligação de corticosteroides* (CBG; do inglês, *corticosteroid-binding globulin*) e à albumina. Cerca de 77% da hidrocortisona plasmática estão ligados à CBG, mas muitos glicocorticoides sintéticos não estão ligados de todo. A albumina tem afinidade menor pela hidrocortisona, mas liga-se tanto aos esteroides naturais quanto aos sintéticos. Os esteroides ligados à CBG e à albumina são biologicamente inativos. A hidrocortisona tem meia-vida plasmática de 90 min, embora muitos de seus efeitos biológicos tenham uma latência de 2 a 8 h.

Como pequenas moléculas lipofílicas, os glicocorticoides provavelmente entram nas suas células-alvo por simples difusão. A inativação biológica, que ocorre no fígado e em outros locais, é iniciada pela redução da ligação dupla de C4-C5. A cortisona e a **prednisona** são inativas até serem convertidas *in vivo* pela 11β-desidrogenase tipo 1 em hidrocortisona e **prednisolona**, respectivamente.

A utilização clínica dos glicocorticoides sistêmicos é resumida no boxe clínico a seguir. A dexametasona tem um uso especial: é usada para avaliar a função do eixo HHSR. No teste de supressão com dexametasona é administrada uma dose relativamente baixa, em geral à noite. Espera-se que isso suprima o hipotálamo e a hipófise, resultando em secreção reduzida de ACTH e produção diminuída de hidrocortisona no plasma cerca de 9 h depois. A falta de supressão indica hipersecreção de ACTH ou de glicocorticoides (síndrome de Cushing).

MINERALOCORTICOIDES

O principal mineralocorticoide endógeno é a aldosterona. Sua principal ação é aumentar a reabsorção de Na^+ pelos túbulos distais no rim, com aumento concomitante na eliminação de K^+e H^+ (ver Capítulo 30). A secreção excessiva de mineralocorticoides, como ocorre na *síndrome de Conn*, leva à retenção importante de Na^+ e água, com aumento no volume do líquido extracelular, hipopotassemia, alcalose e hipertensão. A secreção reduzida, como ocorre em alguns pacientes com a doença de Addison, causa perda

maior de Na^+ e queda acentuada no volume do fluido extracelular. Há redução concomitante na eliminação de K^+, resultando em hiperpotassemia.

Ações dos glicocorticoides 

Os fármacos mais comumente usados são **hidrocortisona**, **prednisolona** e **dexametasona**.

Ações metabólicas

- *Carboidratos:* redução da captação e utilização de glicose, e aumento da gliconeogênese, o que causa tendência à hiperglicemia
- *Proteínas:* aumento do catabolismo e redução do anabolismo
- *Lipídios:* efeito permissivo sobre os hormônios lipolíticos e redistribuição da gordura, como se observa na síndrome de Cushing.

Ações reguladoras

- *Hipotálamo* e *adeno-hipófise:* efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa, resultando em liberação reduzida de ACTH e, portanto, de glicocorticoides endógenos
- *Sistema cardiovascular:* redução da vasodilatação, redução da exsudação de líquidos
- *Musculoesqueléticas:* redução da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica
- *Inflamação e imunidade:*
  - Na inflamação aguda: redução do recrutamento e da atividade dos leucócitos
  - Na inflamação crônica: redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída
  - Nos tecidos linfoides: redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas. Troca da resposta Th1 para Th2
  - Redução da produção e da ação de muitas citocinas pró-inflamatórias, inclusive interleucinas (IL), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
  - Produção reduzida de eicosanoides
  - Produção reduzida de IgG
  - Redução dos componentes do complemento no sangue

- – Aumento da liberação de fatores *anti-inflamatórios* como interleucina (IL)-10, IL-1ra e anexina-1
- *Efeitos gerais:* redução da atividade da resposta imunológica inata e adquirida, mas também ocorre redução dos sinais protetores da resposta inflamatória e, às vezes, diminuição da cicatrização.

Regulaзro de sнntese e liberaзro de aldosterona

A regulação de síntese e liberação de aldosterona dependem principalmente da composição eletrolítica do plasma e da atividade do sistema da angiotensina II (ver Figura 34.4; Capítulos 23 e 30). O nível de Na^+ plasmático baixo ou concentrações plasmáticas de K^+ elevadas estimulam diretamente a liberação de aldosterona das células da zona glomerulosa da suprarrenal. A perda de Na^+ também ativa o sistema renina-angiotensina (ver Capítulo 23, Figura 23.4). Um dos efeitos da angiotensina II é aumentar a síntese e a liberação de aldosterona (ver Capítulo 30, Figura 30.5).

Farmacocinética e ações adversas dos glicocorticoides 

- A administração pode ser oral, tópica ou parenteral. Os fármacos são transportados no sangue pela globulina de ligação de corticosteroides e entram nas células por difusão. São metabolizados no fígado
- Os efeitos adversos são observados principalmente após uso sistêmico prolongado, como agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores, mas não habitualmente na terapia de reposição. Os mais importantes são:
  - Inibição da resposta a infecções
  - Supressão da síntese endógena de glicocorticoides
  - Ações metabólicas
  - Osteoporose
  - Síndrome de Cushing iatrogênica (ver Figura 34.7).

Uso clínico dos glicocorticoides 

- Terapia de reposição em pacientes com insuficiência suprarrenal (*doença de Addison*)
- Tratamento anti-inflamatório/imunossupressor (ver também Capítulo 27):
  - *Na asma* (ver Capítulo 29)
  - Por via tópica, em várias condições inflamatórias de pele, olhos, orelha ou nariz (p. ex., *eczema*, *conjuntivite alérgica* ou *rinite*; ver Capítulo 28)
  - *Estados de hipersensibilidade* (p. ex., reações alérgicas graves)
  - Em doenças com componentes autoimunes e inflamatórios (p. ex., *artrite reumatoide* e outras do "tecido conjuntivo", *doenças inflamatórias intestinais*, algumas formas de *anemia hemolítica*, *púrpura trombocitopênica idiopática*)
  - Para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro após transplante de órgãos ou medula óssea
  - Em doenças neoplásicas (ver Capítulo 57):
  - Em combinação com agentes citotóxicos no tratamento de doenças malignas específicas (p. ex., *doença de Hodgkin*, *leucemia linfocítica aguda*)
  - Para reduzir o edema cerebral em pacientes com *tumores cerebrais* metastáticos ou primários (**dexametasona**).

Mecanismo de ação

Como outros hormônios esteroides, a aldosterona atua por meio de receptores intracelulares específicos da família dos receptores nucleares. Diferentemente do receptor de glicocorticoide, que está presente na maioria das células, o *receptor de mineralocorticoide* (também chamado *receptor corticosteroide tipo I*) é restrito a poucos tecidos, como o rim e o epitélio transportador do cólon e bexiga. As células que contêm receptores de mineralocorticoides também contêm a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2, que converte a hidrocortisona (cortisol) em cortisona inativa, mas não inativa a aldosterona. Isso assegura que as células sejam apropriadamente afetadas apenas pelo próprio hormônio mineralocorticoide. Curiosamente, essa enzima

é inibida pela **carbenoxolona**, um composto derivado do alcaçuz (e previamente usado para tratar úlceras gástricas; ver Capítulo 31). Se essa inibição for marcada, o cortisol se acumula e atua no receptor mineralocorticoide, produzindo um efeito semelhante à síndrome de Conn (*hiperaldosteronismo primário*), mas sem a concentração de aldosterona circulante aumentada.

A exemplo dos glicocorticoides, a interação da aldosterona com seu receptor inicia a transcrição e a tradução de proteínas específicas, resultando em aumento do número de canais de sódio na membrana apical da célula tubular renal e, em seguida, do número de moléculas de Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral (ver Figura 30.5), levando ao aumento da eliminação de K^+ (ver Capítulo 30). Além dos efeitos genômicos, existem evidências de um efeito rápido, não genômico, da aldosterona no influxo de Na^+, pela ação no trocador de Na^+-H^+ na membrana apical.

Uso clHnico dos mineralocorticoides e antagonistas

O principal uso clínico dos mineralocorticoides ocorre na terapia de reposição de pacientes com a doença de Addison. O fármaco utilizado com mais frequência é a **fludrocortisona** (ver Tabela 34.2 e Figura 34.4), que pode ser administrada por via oral para suplementar a reposição necessária de glicocorticoides. A **espironolactona** é um antagonista competitivo da aldosterona, que também impede os efeitos mineralocorticoides de outros esteroides da suprarrenal no túbulo renal (ver Capítulo 30). Os efeitos adversos incluem ginecomastia e impotência, porque a espironolactona também bloqueia receptores de andrógenos e de progesterona. É usada no tratamento do hiperaldosteronismo primário e do secundário e, em conjunto com outros fármacos, no tratamento da hipertensão resistente e da insuficiência cardíaca (ver Capítulo 23), além do edema (ver Capítulo 30). A **eplerenona** possui indicação e mecanismo de ação semelhantes, embora apresente menos efeitos adversos, pois tem menos afinidade para os receptores de hormônios sexuais (ver Capítulo 23).

Mineralocorticoides 

A **fludrocortisona** é administrada por via oral para produzir um efeito de mineralocorticoide. Esse fármaco:

- Aumenta a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e aumenta o efluxo de K^+ e H^+ para os túbulos
- Atua nos receptores intracelulares que modulam a transcrição de DNA, causando síntese do canal de Na^+ e de outras proteínas que medeiam o efeito do fármaco
- Pode ser utilizado junto com um glicocorticoide na terapia de reposição.

NOVAS DIRETRIZES NO TRATAMENTO COM GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides são altamente efetivos no controle da inflamação, mas a sua utilidade é reprimida pelos seus potenciais efeitos adversos. A solução ideal seria um glicocorticoide com efeito anti-inflamatório e sem efeitos adversos, metabólicos ou de outro tipo.

Após a descoberta do cortisol, a indústria farmacêutica buscou esse objetivo ambíguo, testando análogos estruturais diretos do cortisol. Embora essa pesquisa tenha rendido muitos compostos ativos, novos e interessantes (muitos são usados na clínica atualmente), nenhum chegou a uma verdadeira "separação" das ações glicocorticoides. Recentemente, têm ocorrido tentativas inovadoras para alcançar isso. O desenvolvimento de estruturas análogas em novas localizações no modelo esteroide (p. ex., Uings *et al.*, 2013) teve mais sucesso, e os detalhes estruturais do receptor revelados por cristalografia de raios X possibilitaram o desenho de ligantes não esteroides ao receptor (ver, p. ex., Biggadike *et al.*, 2009; He *et al.*, 2014). Outra abordagem foi adicionar grupos funcionais à molécula esteroide, o que altera a conformação do receptor com o ligante. Fiorucci *et al.* (2002) ligaram um grupo doador de óxido nítrico à prednisolona, encontrando eficácia aumentada e efeitos adversos reduzidos. Foi relatado que o composto é útil no tratamento da doença inflamatória intestinal (Schacke *et al.*, 2007). A concepção de glicocorticoides "suaves" que são rapidamente metabolizados em formas

inativas, limitando a capacidade de produzirem efeitos adversos, também está sendo investigada (Dobricic *et al.*, 2017).

Muitos investigadores dessa área foram influenciados pelos "esteroides dissociados" ou pela "hipótese da transrepressão". Trata-se da noção, com base em algumas observações experimentais, de que os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides são geralmente causados pela regulação *negativa* de genes (*transrepressão*), como os que codificam as citocinas, enquanto os efeitos indesejados são normalmente causados pela *supra*rregulação (*transativação*) de genes metabólicos e outros (p. ex., tirosina aminotransferase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase). Como a transativação e a transrepressão utilizam diferentes vias moleculares (ver Figura 34.6) que dependem de diferentes estados conformacionais de GR, os investigadores procuraram agonistas seletivos do receptor de glicocorticoide (SEGRA; do inglês, ***s****elective* ***g****lucocorticoid* ***r****eceptor* ***a****gonists*), que promovem um conjunto de ações sem o outro. A aplicação dessa ideia foi revista por Schacke *et al.* (2007), e foi relatado o desenvolvimento de compostos para o tratamento de condições da pele e oculares (Schacke *et al.*, 2009; Spinelli *et al.*, 2014). Contudo, alguns efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides não encaixam bem nesse esquema (Vandevyver *et al.*, 2013); suas limitações foram revistas por Clark e Belvisi (2012).

Outra abordagem se concentra nas enzimas histona desacetilase, que facilitam a regulação da transcrição de genes após a ligação de receptores nucleares a elementos da resposta hormonal (Hayashi *et al.*, 2004). Pode existir uma isoforma específica dessa enzima que lida com a suprarregulação do gene, e se isso pudesse ser inibido, diminuiria a possibilidade daqueles efeitos adversos. Barnes (2011) revisou essa abordagem, particularmente porque está relacionada com a terapia da asma. Uma revisão mais geral de toda a área, com particular relevância no tratamento de doenças reumáticas, foi proporcionada por Strehl *et al.* (2011). Outras táticas moleculares que se mostraram promissoras incluem a utilização de GILZ (proteína zíper de leucina induzida por glicocorticoides; do inglês, *glucocorticoid-induced leucine zipper*) como um agente terapêutico (Beaulieu e Morand, 2011), ou exploração de ações citosólicas, não genômicas, desses fármacos (Jiang *et al.*, 2014). A busca pelo glicocorticoide perfeito continua.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

O hipotálamo e a hipófise

Chan, L.F., Clark, A.J., Metherell, L.A., 2008. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. Horm. Res. 69, 75–82. (*Este artigo e aquele escrito pelo mesmo grupo, a seguir (Clark et al.), discutem a investigação sobre o papel do sistema de sinalização ACTH na deficiência de glicocorticoide familiar. Uma obra especializada de investigação científica. O segundo paper é mais acessível*)

Chini, B., Manning, M., Guillon, G., 2008. Affinity and efficacy of selective agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin receptors: an 'easy guide' to receptor pharmacology. Prog. Brain Res. 170, 513–517. (*O título é autoexplicativo! Também lida com os prospectos para novos fármacos na área*)

Clark, A.J., Metherell, L.A., Cheetham, M.E., Huebner, A., 2005. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. Trends Endocrinol. Metab. 16, 451–457. (*ver também Chan et al. acima*)

Drolet, G., Rivest, S., 2001. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level *in vivo*. Peptides 22, 761–767.

Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. Physiol. Res. 80, 1524–1585. (*Revisão abrangente da prolactina e de seus receptores*)

Getting, S.J., Christian, H.C., Flower, R.J., Perretti, M., 2002. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum. 46, 2765–2775. (*Artigo original que demonstra que ACTH tem ações anti-inflamatórias intrínsecas independentes da estimulação suprarrenal*)

Guillemin, R., 2005. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. J. Endocrinol. 184, 11–28. (*Uma pequena revisão focada na história da pesquisa nesta área e que cobre a descoberta e caracterização dos principais fatores de liberação. Algo a ser lido caso você seja atraído por esse campo*)

Lamberts, S.W.J., van der Lely, A.J., de Herder, W.W., Hofland, L.J., 1996. Octreotide. N. Engl. J. Med. 334, 246–254. (*Revisão que aborda os receptores da somatostatina, os análogos da somatostatina e o tratamento de tumores que expressam receptores da somatostatina com a octreotida*)

Schneider, F., Tomek, W., Grundker, C., 2006. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. Theriogenology 66, 691–709. (*Foca principalmente a utilização de tais agentes na medicina veterinária*)

Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., et al., 2001. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. Annu. Rev. Pharmacol. 41, 175–202. (*Relato fidedigno dos receptores do ADH e da pesquisa por novos antagonistas*)

Wikberg, J.E.S., Muceniece, R., Mandrika, I., et al., 2000. New aspects on the melanocortins and their receptors. Pharmacol. Res. 42, 393–420. (*Revisão detalhada dos diferentes papéis biológicos das melanocortinas e de seus receptores*)

Glicocorticoides

Barnes, P.J., 2011. Glucocorticosteroids: current and future directions. Br. J. Pharmacol. 163 (1), 29–43. (*Avaliação útil e acessível com ênfase nos mecanismos gerais com referência especial à asma*)

Beaulieu, E., Morand, E.F., 2011. Role of GILZ in immune regulation, glucocorticoid actions and rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 7, 340–348. (*Detalha o papel da proteína zíper de leucina induzida por glicocorticoides na ação da GC e especula que ela poderia ser usada como um agente terapêutico isolado com algumas vantagens sobre o tratamento com GC*)

Buttgereit, F., Scheffold, A., 2002. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. Steroids 67, 529–534. (*Um pequeno artigo que detalha alguns dos efeitos de GC nas células que não podem ser explicados por mecanismos genômicos*)

Baxter, J.D., Rousseau, G.G. (Eds.), 1979. Glucocorticoid Hormone Action. Monographs on Endocrinology. Springer-Verlag, Berlin, p. 12. (*Outra fonte de informação muito útil, embora seja um pouco antiga*)

Biggadike, K., Bledsoe, R.K., Coe, D.M., et al., 2009. Design and x-ray crystal structures of high-potency nonsteroidal glucocorticoid agonists exploiting a novel binding site on the receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 18114–18119. (*Explora o desenho de novos fármacos não esteroides que se ligam ao receptor de glicocorticoides*)

Buckingham, J.C., 1998. Stress and the hypothalamo–pituitary–immune axis. Int. J. Tissue React. 20, 23–34. (*Excelente revisão da complexidade dos efeitos do estresse sobre a função do eixo HHSR*)

Clark, A.R., Belvisi, M.G., 2012. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. Pharmacol. Ther. 134, 54–67. (*Relato muito acessível da hipótese da "transrepressão" e suas deficiências*)

D'Acquisto, F., Perretti, M., Flower, R.J., 2008. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. Br. J. Pharmacol. 155, 152–169. (*Revisa o papel da proteína regulada por glicocorticoides anexina-A1 na mediação da ação anti-inflamatória de fármacos glicocorticoides*)

Dobricic, V., Jacevic, V., Vucicevic, J., Nikolic, K., Vladimirov, S., Cudina, O., 2017. Evaluation of biological activity and computer-aided design of new soft glucocorticoids. Arch. Pharm. (Weinheim) 350 (5).

Fiorucci, S., Antonelli, E., Distrutti, E., et al., 2002. NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 15770–15775.

Hannen, R., Udeh-Momoh, C., Upton, J., et al., 2017. Dysfunctional skin-derived glucocorticoid synthesis is a pathogenic mechanism of psoriasis. J. Invest. Dermatol. (*Um de dois trabalhos recentes (ver Talaber et al. adiante) que derrubam a ideia de que os GC só podem ser sintetizados no córtex da suprarrenal*)

Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Effects of glucocorticoids on gene transcription. Eur. J. Pharmacol. 500, 51–62. (*Uma boa revisão básica da ação dos glicocorticoides; de fácil leitura*)

He, Y., Yi, W., Suino-Powell, K., et al., 2014. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. Cell Res. 24, 713–726.

Jiang, C.L., Liu, L., Tasker, J.G., 2014. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? Front. Neuroendocrinol. 35, 72–75. (*Outro pequeno, porém estimulante, artigo sobre o potencial papel de ações não genômicas dos GC na resposta fisiológica ao estresse*)

Kirwan, J., Power, L., 2007. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 19, 233–237. (*Escrita principalmente do ponto de vista de um reumatologista, essa revisão oferece conhecimento interessante sobre o uso desses fármacos para modificar a gravidade da artrite crônica*)

Munck, A., Guyre, P.M., Holbrook, N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocr. Rev. 5, 25–44. (*Revisão seminal que sugere que as ações anti-inflamatórias/imunossupressoras dos glicocorticoides possuem uma função fisiológica; precisa ser lida caso você queira entender a fisiologia e farmacologia dos glicocorticoides*)

Norman, A.W., Mizwicki, M.T., Norman, D.P., 2004. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 27–41. (*Estudo bastante avançado, que contém muitas tabelas úteis e excelentes diagramas; valerá o esforço, se esse assunto lhe interessar*)

Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2001. The glucocorticoid receptor: expression, function and regulation of glucocorticoid responsiveness. In: Goulding, N.J., Flower, R.J. (Eds.), Milestones in Drug Therapy: Glucocorticoids.

Birkhäuser Verlag, Basle, pp. 55–80. (*O livro é uma fonte útil de informações sobre todos os aspectos da biologia e farmacologia de glicocorticoides, contendo capítulos escritos por algumas referências da área*)

Oakley, R.H., Cidlowski, J.A., 2013. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. J. Allergy Clin. Immunol. 132, 1033–1044. (*Uma contribuição fascinante sobre o papel de variantes splice e isoformas de GR na ação glicocorticoide*)

Spinelli, S.L., Xi, X., McMillan, D.H., et al., 2014. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, upregulates RelB, an anti-inflammatory nuclear factor-kappaB protein, in human ocular cells. Exp. Eye Res. 127, 290–298.

Reichardt, H.M., Kaestner, K.H., Tuckermann, J., et al., 1998. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. Cell 93, 531–541. (*Relato do trabalho que mudou a forma como pensamos as ações do receptor glicocorticoide*)

Schacke, H., Berger, M., Rehwinkel, H., Asadullah, K., 2007. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. Mol. Cell. Endocrinol. 275, 109–117. (*Este artigo e o próximo descrevem as ideias por trás do conceito de "SEGRA" e os fármacos que foram produzidos como resultado*)

Schacke, H., Zollner, T.M., Docke, W.D., et al., 2009. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. Br. J. Pharmacol. 158, 1088–1103.

Song, I.H., Gold, R., Straub, R.H., et al., 2005. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! J. Rheumatol. 32, 1199–1207. (*Bom resumo sobre as diferentes abordagens utilizadas para transpassar os efeitos adversos dos glicocorticoides*)

Strehl, C., Spies, C.M., Buttgereit, F., 2011. Pharmacodynamics of glucocorticoids. Clin. Exp. Rheumatol. 29, S13–S18. (*Revisão geral dos mecanismos de glicocorticoides com referência especial para o tratamento de doenças reumáticas*)

Tak, P.P., Firestein, G.S., 2001. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. J. Clin. Invest. 107, 7–11. (*Relato sucinto e bastante claro do papel do fator nuclear (NF) β na inflamação*)

Talaber, G., Jondal, M., Okret, S., 2015. Local glucocorticoid production in the thymus. Steroids 103, 58–63. (*Um de dois artigos recentes [ver Hannen et al. acima] que invalida a ideia de que os GC podem ser sintetizados apenas no córtex da suprarrenal*)

Uings, I.J., Needham, D., Matthews, J., et al., 2013. Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. Br. J. Pharmacol. 169, 1389–1403.

Vandevyver, S., Dejager, L., Tuckermann, J., Libert, C., 2013. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. Endocrinology 154, 993–1007.

Mineralocorticoides

Bastl, C., Hayslett, J.P., 1992. The cellular action of aldosterone in target epithelia. Kidney Int. 42, 250–264. (*Uma revisão detalhada sobre o receptor de aldosterona e a regulação da expressão gênica, a ação da aldosterona sobre o transporte eletrogênico e eletroneutro de* Na^+*, e sobre a secreção de* K^+ *e* H^+)

Jaisser, F., Farman, N., 2016. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. Pharmacol. Rev. 68, 49–75. (*Esta revisão é uma contribuição bastante abrangente da ação mineralocorticoide

e, apesar de se concentrar no papel do MR na patologia, contém também uma grande quantidade de informação básica da fisiologia e farmacologia do MR)

[1] A palavra “fator” foi usada originalmente em uma época em que sua estrutura e função não eram conhecidas. Esses fatores são mensageiros levados pelo sangue; portanto, são hormônios. Porém, o termo “fator”, ainda que indevido, continua sendo usado.

[2] Nesse contexto, o sufixo ‘-relina’ indica peptídios que estimulam a liberação de hormônios.

[3] A ocitocina é liberada durante o nascimento, a lactação e o orgasmo, e foi demonstrado promover confiança e outros comportamentos pró-sociais. Ela ganhou o apelido de “hormônio do amor” (ou, ainda mais enjoativo, “hormônio do afeto”) na imprensa popular e em grupos de discussão na internet.

[4] Assim nomeado porque nos experimentos iniciais foram observadas que duas frações brutas de extrato da suprarrenal causavam alterações na glicose sanguínea ou na retenção de água e sais.

[5] Estranhamente, Hench demonstrou que a cortisona apresentava potente atividade anti-inflamatória nos seus estudos clássicos de 1949. A razão para esse dado aparentemente anômalo é a presença, em alguns tecidos, da enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, que pode reduzir a cortisona em cortisol (*i. e.,* hidrocortisona), restaurando, portanto, sua atividade biológica.

[6] O receptor de glicocorticoides é também referido como *receptor de corticosteroides tipo II.* O receptor de corticosteroides tipo I é o que mais frequentemente é chamado de receptor mineralocorticoide (MR).

[7] Entretanto, algumas das doenças para as quais os glicocorticoides estão indicados retardam o crescimento. Em um teste clássico, o tratamento com eles *aumentou* o crescimento em adolescentes com doença inflamatória intestinal, assim como curou a própria doença (Whittington *et al.*, 1977).

[8] Pacientes em tratamento a longo prazo com glicocorticoides são aconselhados a levarem consigo um cartão com o seguinte aviso: “Faço TRATAMENTO COM ESTEROIDES. Meu tratamento não pode ser interrompido abruptamente.”

35 Tireoide

CONSIDERA3XES GERAIS

As doenças da tireoide são frequentes; por isso, neste capítulo, serão estudadas as terapias farmacológicas usadas para tratá-las. De início, há um breve resumo de estrutura, regulação e fisiologia da tireoide, enfatizando as anomalias mais comuns da função tireoidiana. Em seguida, serão considerados os fármacos que podem ser usados para substituir os hormônios tireoidianos quando estes são deficientes ou não atuam adequadamente, ou que reduzem a função tireoidiana aumentada.

SHNTESE, ARMAZENAMENTO E SECRE3ГO DOS HORMΦNIOS DA TIREOIDE

A glândula tireoide segrega três hormônios principais, mas este capítulo dará enfoque a dois deles: *tiroxina* (T_4) e *tri-iodotironina* (T_3). O terceiro hormônio segregado por essa glândula é a *calcitonina*, que será estudada no Capítulo 37. Ela está envolvida no controle da [Ca^{2+}] plasmática e é utilizada para o tratamento de osteoporose e outras alterações metabólicas ósseas. O termo "hormônio tireoidiano" será usado aqui apenas para indicar T_4 e T_3.

Tanto a T_3 quanto a T_4 circulam ligadas estreitamente (> 99%) a proteínas plasmáticas, principalmente à *globulina de ligação da tiroxina* (TBG; do inglês, *thyroxine binding globulin*). A maior parte (cerca de 85%) do hormônio tireoidiano segregado é T_4, que é convertida 3 a 5 vezes na forma mais ativa, a T_3, de maneira específica para os tecidos. Ambos os hormônios são de importância crítica para o crescimento e desenvolvimento normais e para o controle do metabolismo energético.

A unidade funcional da tireoide é o folículo ou ácino. Cada folículo consiste em uma camada única de células epiteliais ao redor de uma cavidade, o *lúmen do folículo*, repleta de um coloide espesso que contém *tireoglobulina* – uma glicoproteína grande, cuja molécula contém cerca de 115 resíduos de tirosina. A tireoglobulina é sintetizada, glicosilada e, em seguida, secretada no lúmen do folículo, onde ocorre a iodação dos resíduos de tirosina. Em torno dos folículos, há uma densa rede capilar, e o fluxo sanguíneo através da glândula é muito intenso em comparação com outros tecidos. As principais etapas de síntese, armazenamento e secreção do hormônio tireoidiano (Figura 35.1) são as seguintes:

- Captação do iodeto plasmático pelas células foliculares
- Oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina
- Secreção do hormônio tireoidiano.

CAPTAЗГO DO IODETO PLASMБTICO PELAS CЙLULAS FOLICULARES

A captação do iodeto precisa ocorrer contra um gradiente de concentração (normalmente cerca de 25:1) e, portanto, é um processo dependente de energia. O iodeto é captado do sangue e transportado até o lúmen por dois transportadores: o cotransportador de Na^+/I^- (NIS; do inglês, *Na^+/ I^- symporter*), localizado na superfície basolateral dos tireócitos (sendo a energia fornecida pela Na^+/K^+-ATPase), e a *pendrina*[1] (PDS), um transportador de I^-/Cl^- das membranas apicais (Nilsson, 2001). A captação é muito rápida, pois o iodeto marcado (^{125}I) é encontrado no lúmen dentro de 40 s após a sua injeção intravenosa. Várias mutações foram descobertas nos

genes do NIS e da PDS, as quais contribuem para as doenças da tireoide em alguns pacientes.

OXIDA3ГO DO IODETO E IODA3ГO DOS RESHDUOS DE TIROSINA DA TIREOGLOBULINA

A oxidação do iodeto e sua incorporação à tireoglobulina (chamada de *organificação* do iodeto) são catalisadas pela *tireoperoxidase*, uma enzima encontrada na superfície interna da célula na interface com o coloide. A reação requer a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como agente oxidante, e a iodação ocorre depois que a tirosina é incorporada à tireoglobulina. Esse processo é ilustrado na Figura 35.2.

Os resíduos de tirosina são iodados inicialmente na posição 3 do anel, originando a monoiodotirosina (MIT) e, em seguida, em algumas moléculas, na posição 5, originando a di-iodotirosina (DIT). Ainda incorporadas à tireoglobulina, essas moléculas são unidas em pares: MIT com DIT, formando T_3, ou duas moléculas de DIT, formando T_4 (Figuras 35.2 e 35.3). Acredita-se que o mecanismo de união envolva um sistema de peroxidase semelhante à reação de iodação. Cerca de um quinto dos resíduos de tirosina da tireoglobulina é iodado dessa maneira.

A tireoglobulina (TG) iodada na tireoide forma um grande estoque de hormônio tireoidiano dentro da glândula, com reciclagem (*turnover*) relativamente lenta. Isso contrasta com algumas outras secreções endócrinas (p. ex., os hormônios do córtex da suprarrenal), que não são estocadas, mas sintetizadas e liberadas conforme as necessidades.

SECRE3ГO DO HORMΦNIO TIREOIDIANO

A molécula de tireoglobulina é captada pela célula folicular por endocitose. Em seguida, as vesículas endocíticas se fundem com os lisossomos, e enzimas proteolíticas atuam sobre a tireoglobulina, liberando T_4 e T_3 para serem secretadas no plasma. O excesso de MIT e DIT liberadas ao mesmo tempo é captado pela célula, onde o iodeto é enzimaticamente removido e reutilizado.

REGULA3ГO DA FUN3ГO TIREOIDIANA

O *hormônio de liberação de tireotrofina* (TRH), liberado pelo hipotálamo em resposta a diversos estímulos, induz a liberação do *hormônio estimulante da tireoide* ou *tireotrofina* (TSH) da hipófise anterior (Figura 35.4), ação igual à do tripeptídio sintético **protirrelina** (piroglutamIL-histidIL-prolina amida), usado para fins diagnósticos. O TSH atua em receptores na membrana das células do folículo da tireoide por meio de mecanismo que envolve monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e fosfatidilinositol 3-quinase. Ele tem ação trófica sobre as células da tireoide e controla todos os aspectos da síntese de hormônio tireoidiano, principalmente pela estimulação da transcrição dos genes transportadores de iodeto, aumentando, desse modo, a captação de iodeto pelas células foliculares. Isso, por sua vez, controla todos os aspectos da síntese do hormônio tireoidiano, incluindo:

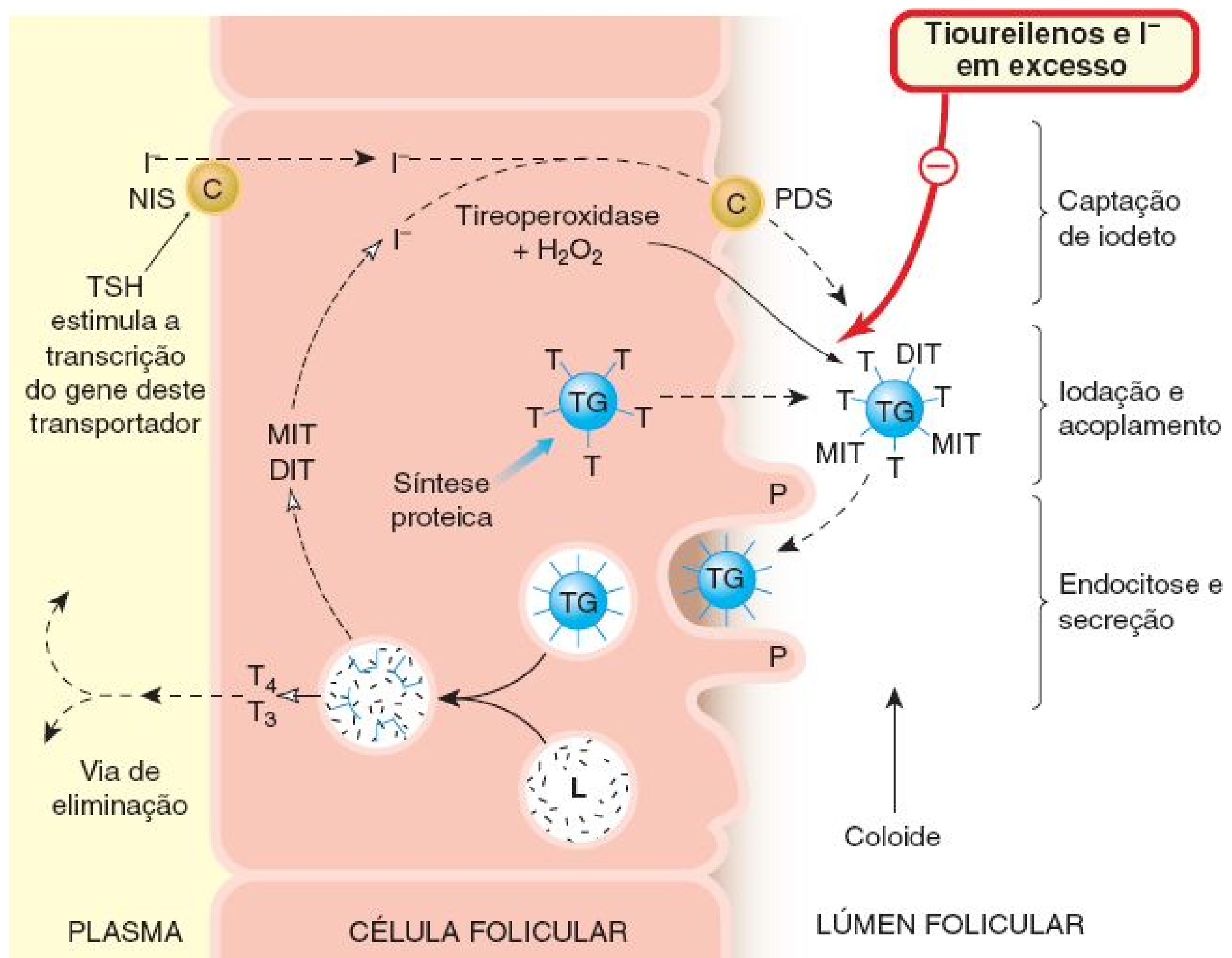


Figura 35.1 Diagrama de síntese e secreção dos hormônios tireoidianos com os locais de ação de alguns fármacos usados no tratamento das alterações da tireoide. O iodeto no sangue é transportado pelos transportadores simporte Na^+/I^- (NIS) e pendrina (PDS) através da célula folicular e para o lúmen, rico em coloide, onde é incorporado em tirosinas na tireoglobulina sob a influência da enzima tireoperoxidase. Então, são produzidas e acopladas unidades de monoiodotirosina para produzir os hormônios. O hormônio estimulante da tireoide ou tireotrofina (TSH) estimula a endocitose da tireoglobulina, e os hormônios são subsequentemente clivados da globulina por enzimas lisossômicas e exportados para o sangue. *DIT*, di-iodotirosina; *L*, lisossomo; *MIT*, monoiodotirosina; *P*, pseudópode; *T*, tirosina; T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; *TG*, tireoglobulina; *TSH*, hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina).

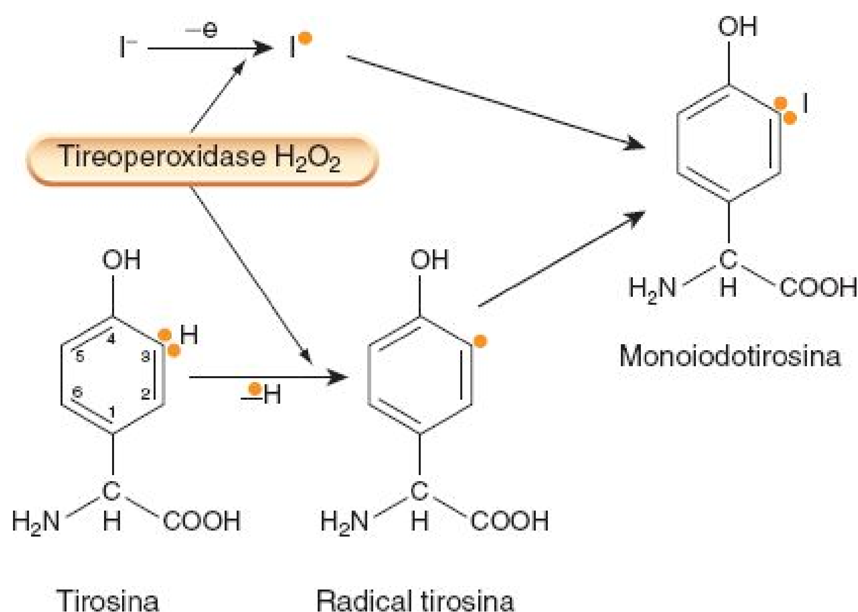


Figura 35.2 Iodação dos resíduos de tirosila pelo complexo tireoperoxidase-H_2O_2. Esse processo provavelmente envolve dois pontos da enzima: um remove um elétron do iodeto para dar origem ao radical livre Io; o outro remove um elétron da tirosina para gerar o radical tirosila (*mostrado pelos pontos laranja*). A monoiodotirosina resulta da adição dos dois radicais.

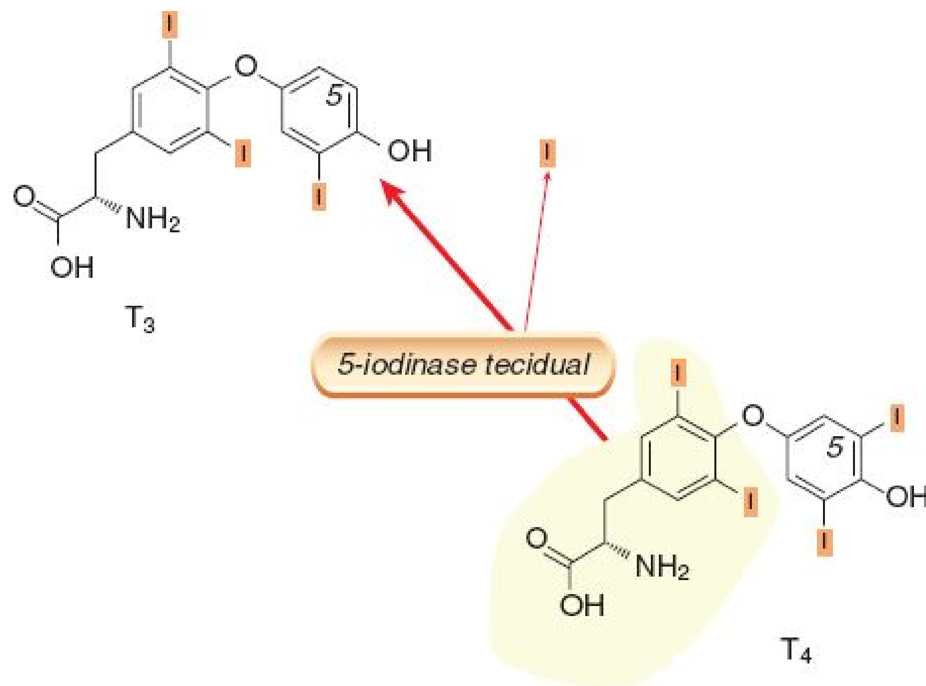


Figura 35.3 **Estruturas das tiroxinas.** A posição dos resíduos de iodeto está indicada em *laranja*. T_4 é convertida, de um modo específico para o tecido, em formas mais ativas T_3 por monodeiodinação na posição 5 no anel. A tirosina básica está sombreada em *amarelo*.

- Síntese e secreção de tireoglobulina
- Produção de H_2O_2 e adição de iodo à tirosina
- Endocitose e proteólise da tireoglobulina
- Verdadeira secreção de T_3 e T_4
- Fluxo sanguíneo pela tireoide.

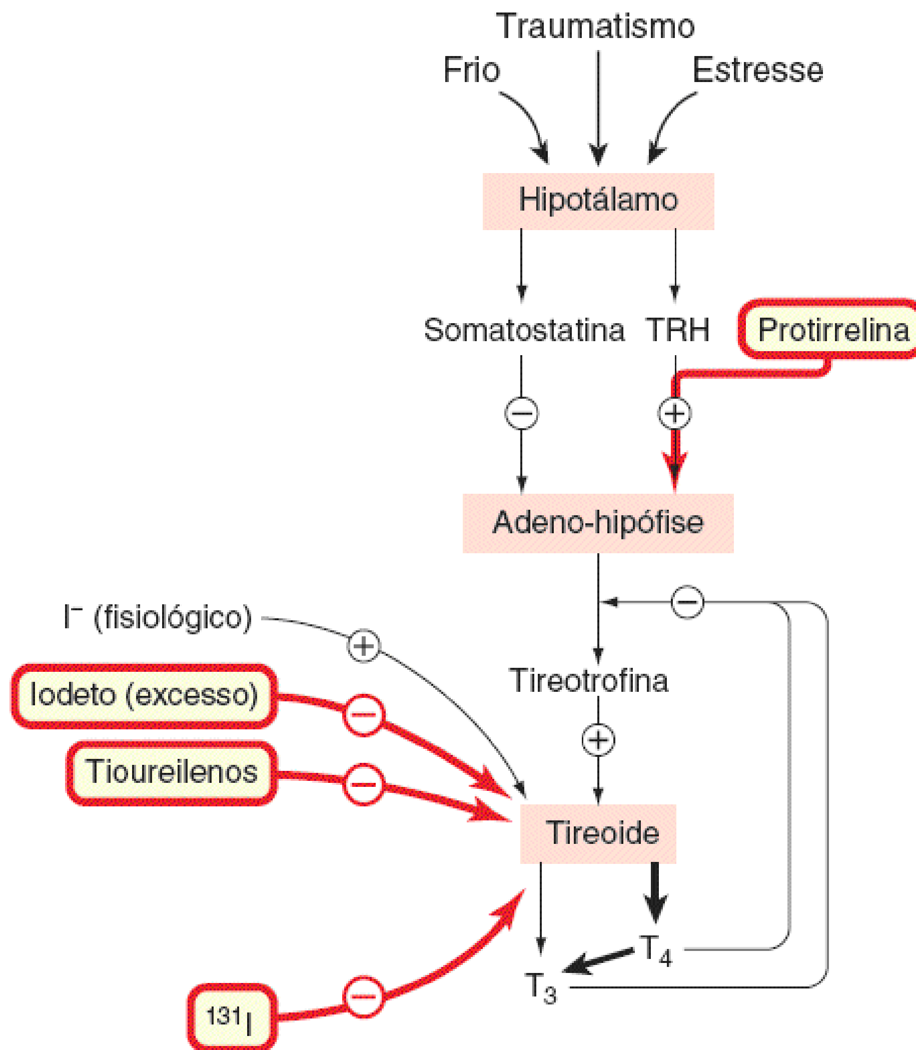


Figura 35.4 **Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos.** O iodeto (I^-) é essencial para a síntese de hormônios da tireoide, mas o excesso endógeno ou exógeno (30 vezes a necessidade diária de iodo) pode ser usado para inibir a produção aumentada de hormônios tireoidianos, que ocorre na tireotoxicose. Por vezes, a protirrelina e o hormônio de liberação de tireotrofina humana recombinante (rhTRH) são usados para estimular o sistema para fins diagnósticos. Quantidades mais elevadas de iodo (como o isótopo ^{131}I) são usadas para ablação do tecido da tireoide. T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina.

A produção de TSH também é regulada por efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos hormônios tireoidianos na hipófise anterior e no hipotálamo, sendo T_3 mais ativa que T_4 nesse aspecto. O peptídio **somatostatina** também reduz a liberação basal de TSH. Desse modo, o

controle da secreção de TSH depende do equilíbrio entre as ações de T_3/T_4 e do TRH (e, provavelmente, também da somatostatina) na hipófise e muito possivelmente no hipotálamo. No entanto, a relação entre a concentração de T_3/T_4 e a secreção de TSH não é linear. Pequenas alterações nos hormônios tireoidianos podem produzir outras muito grandes na secreção de TSH, enquanto grandes mudanças na produção de TSH produzem apenas pequenas alterações de T_3/T_4. É importante reconhecer isso, porque a medição de TSH é uma ferramenta diagnóstica fundamental quando se avalia a função tireoidiana nos pacientes.

Outro fator importante que influencia a função tireoidiana é a concentração plasmática de iodeto. Cerca de 100 nmol de T_4 são sintetizados diariamente, sendo necessária a captação pela glândula de aproximadamente 500 nmol de iodeto a cada dia (equivalente a cerca de 70 µg de iodo). Assim, a ingestão reduzida de iodo, com concentração plasmática de iodeto reduzida, resulta em diminuição da produção de hormônio e aumento da secreção de TSH, e a concentração plasmática elevada de iodeto tem o efeito oposto, embora isso possa ser modificado por outros fatores. O mecanismo geral de retroalimentação responde lentamente a alterações na concentração de iodeto no decorrer de dias ou semanas, pois existe grande reserva para a ligação e captação dele na tireoide. O tamanho e a vascularização da tireoide são reduzidos por aumento na concentração plasmática de iodeto, e isso é explorado terapeuticamente no preparo de pacientes com hipertireoidismo para a cirurgia. Dietas deficientes em iodo acabam levando à secreção compensatória excessiva, contínua, de TSH e, finalmente, ao aumento da vascularização e hipertrofia (às vezes macroscópica) da glândula.[2]

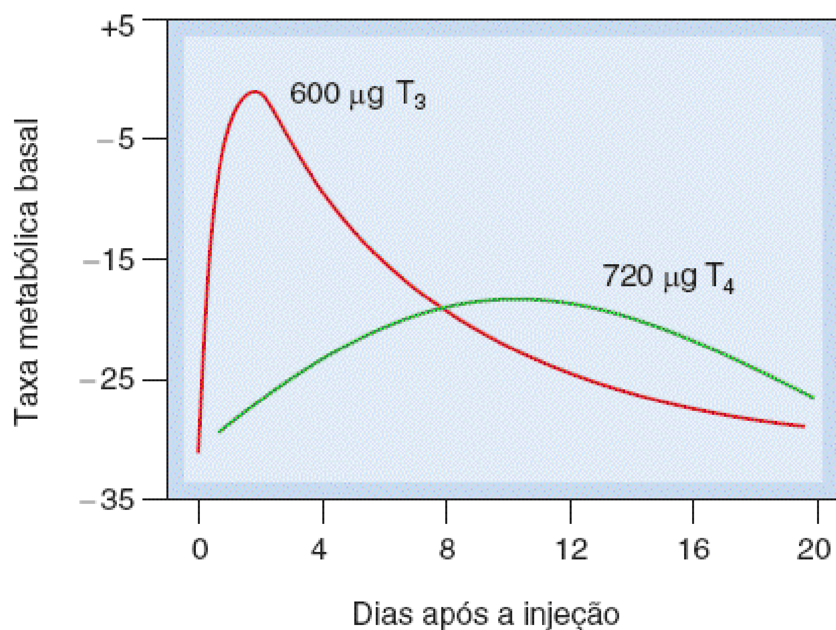


Figura 35.5 **Efeito de doses equimolares de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) sobre a taxa metabólica basal (TMB) em paciente com hipotireoidismo.** Esta figura pretende ilustrar apenas as diferenças gerais do efeito; a tiroxina não é administrada clinicamente em dose única em *bolus* como mostrado aqui, mas sim em doses regulares diárias, de modo que o efeito seja somado até se alcançar um platô. As diferenças aparentes na potência, na verdade, representam diferenças na cinética, evidenciando o papel de pró-hormônio da T_4. (Modificada de Blackburn *et al.*, 1954.)

A3XES DOS HORMΦNIOS TIREOIDIANOS

As ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos são classificadas em duas categorias principais: as que afetam o metabolismo e as que afetam o crescimento e o desenvolvimento. Tanto T_3 quanto T_4 estão extensamente ligadas no plasma, e apenas as concentrações livres dos hormônios são ativas.

EFEITOS SOBRE O METABOLISMO

Os hormônios tireoidianos produzem aumento geral do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e regulam esses processos na maioria dos tecidos, sendo que T_3 é de 3 a 5 vezes mais ativa que T_4 nesse aspecto (Figura 35.5). Embora os hormônios tireoidianos controlem diretamente a

atividade de algumas das enzimas do metabolismo de carboidratos, a maioria dos efeitos ocorre em conjunto com outros hormônios, como insulina, glucagon, glicocorticoides e catecolaminas. Ocorre ainda aumento no consumo de oxigênio e na produção de calor, que se manifesta como elevação da taxa metabólica basal. Isso reflete a ação desses hormônios em tecidos como coração, rim, fígado e músculo, mas não em outros, como gônadas, cérebro ou baço. Essa ação termogênica é importante como parte da resposta a ambientes frios. A administração de hormônio tireoidiano resulta em aumento de frequência e débito cardíacos e em maior tendência a arritmias do tipo fibrilação atrial.

EFEITOS SOBRE O CRESCIMENTO E O DESENVOLVIMENTO

Os hormônios da tireoide têm efeito crítico no crescimento, em parte por ação direta nas células, mas também indiretamente, por influenciarem a produção de hormônio do crescimento e potencializarem seus efeitos nos tecidos-alvo. Eles são importantes para a resposta normal ao *paratormônio* (ver Capítulo 37) e à calcitonina e para o desenvolvimento do esqueleto, além de serem essenciais ao crescimento e à maturação normais do sistema nervoso central.

MECANISMO DE AЗГO

Embora haja evidências de ações não genômicas (Bassett *et al.*, 2003), esses hormônios da tireoide atuam por meio de receptores nucleares específicos (ver Capítulo 3). Dois genes distintos, TRα e TRβ, codificam várias isoformas de receptores com funções diferentes. T_4 pode ser considerada pró-hormônio, pois, quando entra na célula, é convertida em T_3, que, em seguida, se liga a TR com grande afinidade. É provável que essa interação ocorra no núcleo, onde as isoformas de TR atuam, em geral, como repressores constitutivos de genes-alvo. Quando T_3 se liga, os receptores alteram sua conformação, o complexo correceptor é liberado, e um complexo coativador é recrutado, ativando a transcrição e resultando na geração de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e síntese proteica. Foram descritos alguns casos raros de resistência ao hormônio tireoidiano ligada a mutações de TRβ (Lai *et al.*, 2015).

TRANSPORTE E METABOLISMO DOS HORMΦNIOS TIREOIDIANOS

As concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos podem ser medidas por radioimunoensaio e ficam em torno de aproximadamente 1 10^{-7} mol/ ℓ (T_4) e 2 10^{-9} mol/ ℓ , no caso de T_3. Ambas são finalmente metabolizadas nos tecidos-alvo, por desiodação, desaminação, descarboxilação e conjugação com os ácidos glicurônico e sulfúrico. O fígado é o principal local de metabolismo, e as formas livres e conjugadas são eliminadas em parte na bile e em parte na urina. A meia-vida da T_3 dura algumas horas, enquanto a da T_4 varia entre 3 e 4 dias no hipertireoidismo e 9 e 10 dias no hipotireoidismo.[3] As anomalias no metabolismo desses hormônios podem ocorrer naturalmente ou ser induzidas por fármacos ou metais pesados, e isso pode originar várias condições clínicas (incomuns), como a “síndrome de T_3 baixa”.

ANOMALIAS DA FUNЗГO TIREOIDIANA

As doenças da tireoide estão entre as patologias endócrinas mais comuns em todos os grupos etários, incluindo crianças. Já a doença subclínica da tireoide é prevalente em pessoas de meia-idade e idosas. As doenças da tireoide são acompanhadas por muitos sintomas extratireoide, particularmente do coração, do sistema gastrintestinal e da pele. Uma causa (rara) de disfunção do órgão é o câncer da tireoide. Muitas outras doenças da glândula têm uma base autoimune – com efeito, a doença tireoidiana autoimune é a mais frequente do tipo. A razão para isso não é clara, embora possa estar ligada a uma quebra da tolerância imunológica ao receptor TSH, apesar de outros fatores não poderem ser excluídos (Lee *et al.*, 2015). Pode também estar associada a outras doenças autoimunes, tais como a artrite reumatoide.

Há dois tipos principais de doença autoimune da tireoide, a *doença de Graves*[4] e a *doença de Hashimoto*. Ambas estão associadas à produção de autoanticorpos tireoidianos e à lesão imune da própria glândula.[5] Talvez, estranhamente, elas resultem em quadros clínicos distintos, com a doença de Graves conduzindo a tireotoxicose, enquanto a tireoidite de Hashimoto

conduz à tireoide hipoativa. Independentemente da causa, a disfunção tireoidiana está, com frequência, associada a um típico aumento grosseiro da glândula, conhecido como *bócio*. Tal como em outras doenças autoimunes, as da tireoide são mais comuns em mulheres do que em homens e ocorrem mais comumente durante a gravidez (Cignini *et al.*, 2012).

HIPERTIREOIDISMO (TIREOTOXICOSE)

Na tireotoxicose, há secreção e atividade excessivas dos hormônios tireoidianos, o que resulta em taxa metabólica elevada, aumento da temperatura da pele e da sudorese e sensibilidade ao calor. Sintomas como nervosismo, tremor, taquicardia e aumento do apetite vêm associados à perda de peso. Há vários tipos de hipertireoidismo, mas apenas dois são frequentes: *bócio tóxico exoftálmico* ou *difuso* (doença de Graves) e *bócio tóxico nodular*.

O bócio tóxico difuso é uma doença autoimune órgão-específica causada por autoanticorpos ao receptor de TSH, que o ativa, aumentando a secreção de T_4. Também pode haver mutações ativas na constituição do receptor de TRH. Como indica o nome da doença, os pacientes com bócio exoftálmico apresentam protrusão do globo ocular. A patogênese desse sinal ainda não é totalmente compreendida, mas imagina-se que ele seja causado pela existência de proteínas semelhantes ao receptor de TSH nos tecidos da órbita. Também ocorre sensibilidade aumentada a catecolaminas. O bócio tóxico nodular é causado por um tumor e pode desenvolver-se em pacientes com bócio simples de longa duração. Essa condição, em geral, não apresenta exoftalmia concomitante. O fármaco antiarrítmico **amiodarona** (ver Capítulo 22) é rico em iodo e pode causar tanto hipertireoidismo quanto hipotireoidismo. Alguns agentes de radiocontraste que contêm iodo, como o **ácido iopanoico** e seus congêneres, usados como meios de contraste para a visualização da vesícula biliar, também podem interferir no funcionamento da tireoide. O uso crônico de agentes psicotrópicos pode precipitar uma variedade de anomalias tireoidianas (Bou Khalil e Richa, 2011).

BYCIO SIMPLES, NΓO TYXICO

O consumo prolongado de dieta deficiente em iodo leva ao aumento do TRH plasmático e, por fim, do tamanho da glândula. Essa condição é conhecida como bócio simples ou não tóxico. Outra causa é a ingestão de *alimentos causadores de bócio*, como mandioca. Em geral, a tireoide aumentada produz quantidades normais de hormônio tireoidiano, embora, na deficiência grave de iodo, possa haver hipotireoidismo.

HIPOTIREOIDISMO

A atividade reduzida da tireoide resulta em hipotireoidismo e, nos casos graves, em *mixedema*. Normalmente, essa doença também tem origem imunológica, e as manifestações incluem taxa metabólica baixa, fala arrastada, voz rouca e profunda, letargia, bradicardia, sensibilidade ao frio e comprometimento mental. Os pacientes também desenvolvem espessamento característico da pele (causado pela deposição subcutânea de glicosaminoglicanos), o que originou o termo mixedema. Na tireoidite de Hashimoto ocorre reação imune contra a tireoglobulina ou algum outro componente do tecido da tireoide, que pode levar a hipotireoidismo e mixedema. Os fatores genéticos desempenham um papel importante. A destruição de tecido glandular quando se tratam tumores da tireoide com iodo radioativo é outra causa de hipotireoidismo. Alguns fármacos (p. ex., agentes colecistográficos ou medicamentos antiepilépticos), assim como os "desreguladores endócrinos"[6] ambientais, podem interferir na produção normal de hormônios tireoidianos.

A deficiência da função tireoidiana durante o desenvolvimento, que afeta 1 em 3.000 a 4.000 nascimentos, causa hipotireoidismo congênito, caracterizado por acentuado retardo do crescimento e deficiência mental.[7]

FБRMACOS USADOS EM DOEN3AS DA TIREOIDE

HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo pode ser tratado farmacológica ou cirurgicamente. Em geral, atualmente, a cirurgia é realizada apenas quando há problemas mecânicos decorrentes da compressão da traqueia pela tireoide. Nessas circunstâncias, é comum a remoção de apenas parte do órgão. Embora o

quadro de hipertireoidismo possa ser controlado com agentes antitireoidianos, esses fármacos não alteram os mecanismos autoimunes ou melhoram a exoftalmia associada à doença de Graves.

Iodo radioativo

O iodo radioativo é o tratamento de primeira linha do hipertireoidismo, particularmente nos EUA. O isótopo usado é o ^{131}I (comumente na forma de sal de sódio), em geral na dose de 5 a 15 mCi. Quando administrado por via oral, é captado e processado pela tireoide da mesma maneira que a forma estável de iodeto, sendo, por fim, incorporado à tireoglobulina. O isótopo emite tanto radiação β quanto γ as emissões γ passam através do tecido sem causar danos, mas as partículas β têm alcance muito curto e são absorvidas pelo tecido, exercendo poderosa ação citotóxica, restrita às células dos folículos da tireoide, o que resulta em destruição significativa do tecido. O ^{131}I tem meia-vida de 8 dias; assim, em 2 meses, sua radioatividade efetivamente desaparece. É administrado em dose única, mas o início do efeito citotóxico sobre a glândula ocorre em 1 a 2 meses e ainda leva mais 2 meses para atingir o efeito máximo.

Depois do tratamento com iodo radioativo, ocorre hipotireoidismo, principalmente em pacientes com doença de Graves; porém, esse distúrbio é facilmente controlado pela terapia de reposição com T_4. O iodo radioativo não deve ser usado em crianças ou gestantes, em razão do risco de danos ao feto. Teoricamente, existe aumento do risco de câncer na tireoide, mas isso não foi observado após o tratamento terapêutico.

A captação de ^{131}I e outros isótopos do iodo também é utilizada para diagnóstico, no teste da função da tireoide. Uma dose de rastreamento do isótopo é administrada por via oral ou intravenosa, e a quantidade acumulada pela glândula é medida por um cintilógrafo posicionado sobre a ela. Outro uso desse fármaco é no tratamento do câncer da tireoide.

Tireoide 

- Os hormônios da tireoide, tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), são sintetizados por iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina no interior do lúmen dos folículos da tireoide
- A síntese e a secreção hormonal são reguladas pelo hormônio estimulante da tireoide ou tireotrofina (TSH) e influenciadas pelo iodeto plasmático
- Há grande reserva de T_4 no corpo; esse hormônio apresenta baixa reciclagem (*turnover*) e se encontra principalmente na circulação
- Há pequena reserva de T_3 no corpo; esse hormônio tem uma reciclagem (*turnover*) rápida e se encontra principalmente no meio intracelular
- No interior das células, T_4 é convertida em T_3, que interage com um receptor nuclear para regular a transcrição gênica
- Ações de T_3 e T_4:
  - Estímulo do metabolismo, elevando o consumo de oxigênio e a taxa metabólica
  - Regulação do crescimento e do desenvolvimento
- As anormalidades da função tireoidiana incluem:
  - Hipertireoidismo (tireotoxicose), bócio tóxico difuso ou bócio tóxico nodular
  - Hipotireoidismo; em adultos, causa o mixedema; em crianças, retardo grave de crescimento e deficiência mental
  - Bócio simples não tóxico, causado pela deficiência de iodo na dieta, geralmente com função tireoidiana normal.

Tioureilenos

O grupo de fármacos tioureilenos compreende o **carbimazol** e a **propiltiouracila**. Quimicamente, eles se relacionam com a tioureia, e o grupo tiocarbamida (S-C-N) é essencial para a atividade antitireoidiana.

Mecanismo de ação

Os tioureilenos reduzem a liberação de hormônios tireoidianos e causam redução gradual dos sinais e sintomas da tireotoxicose, sendo que a taxa metabólica basal e a frequência cardíaca retornam ao normal em 3 a 4 semanas. Seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, mas há evidências de que eles reduzam a iodação dos resíduos de tirosil na tireoglobulina (Figuras 35.1 e 35.2), inibindo as reações de oxidação catalisadas pela tireoperoxidase, possivelmente por atuarem como substratos, inibindo competitivamente a interação com a tirosina. A propiltiouracila tem o efeito adicional de reduzir a desiodação de T_4 em T_3 nos tecidos periféricos.

Aspectos farmacocinéticos

Os tioureilenos são administrados por via oral. O carbimazol é rapidamente convertido em um metabólito ativo, e uma dose média dele produz mais de 90% de inibição da incorporação de iodo à tireoide em 12 h. Entretanto, a resposta clínica completa a esses e a outros fármacos antitireoidianos pode levar várias semanas (Figura 35.6), em parte porque T_4 tem meia-vida longa e também porque a tireoide pode ter grandes estoques do hormônio, que devem ser esgotados antes que a ação do medicamento possa manifestar-se por completo. A propiltiouracila age, supostamente, um pouco mais depressa devido ao seu efeito adicional de inibidor da conversão periférica de T_4 em T_3.

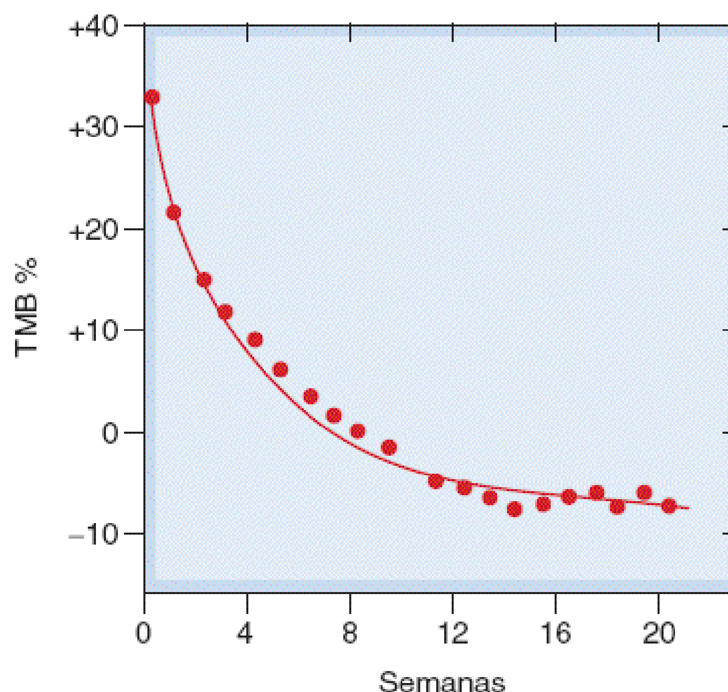


Figura 35.6 Tempo de queda da taxa metabólica basal (TMB) durante o tratamento com fármaco antitireoidiano, o carbimazol. A curva é exponencial, correspondendo à redução diária de 3,4% na TMB. (Modificada de Furth *et al.*, 1963.)

Ambos os fármacos podem ser usados durante a gravidez, mas podem atravessar a placenta e afetar a glândula tireoide fetal. Podem também aparecer no leite materno, mas esse efeito é menos pronunciado com a propiltiouracila, porque ela tem uma ligação mais forte à proteína plasmática. Após a degradação, os metabólitos desses fármacos são excretados na urina. Os tioureilenos podem acumular-se na tireoide.

■ Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos dos fármacos tioureilenos são a neutropenia e a agranulocitose (ver Capítulo 26). Eles efeitos são relativamente raros, com incidência de 0,1 a 1,2%, sendo reversíveis com a suspensão do tratamento. Os pacientes devem ser instruídos para avisar imediatamente caso apresentem algum sintoma (principalmente dor de garganta) e devem fazer hemogramas periódicos. São comuns *rashes* (2 a 25%) e outros sintomas, incluindo cefaleias, náuseas, icterícia e artralgia. Casos raros de anomalias fetais foram descritos com o carbimazol.

Iodo/iodeto

O iodo é convertido, *in vivo*, em iodeto (I^-), que inibe temporariamente a liberação de hormônios tireoidianos. Quando doses elevadas são administradas a pacientes com tireotoxicose, os sintomas desaparecem em 1 a 2 dias. Ocorre inibição da secreção dos hormônios tireoidianos e, por período de 10 a 14 dias, intensa redução da vascularização da glândula, que fica menor e com consistência mais firme. Em geral, o iodo é administrado por via oral em solução com iodeto de potássio ("*iodo de Lugol*"). Com administração contínua, o efeito alcança seu máximo em 10 a 15 dias e, em seguida, diminui. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido; pode inibir a iodação da tireoglobulina, possivelmente por reduzir a geração de H_2O_2, necessária para o processo.

As principais indicações do iodo/iodeto são o preparo de pacientes com hipertireoidismo para a ressecção cirúrgica da glândula e como parte do tratamento da crise tireotóxica grave (*tempestade tireotóxica*). Também é utilizado após exposição ao derrame acidental de iodo radioativo de reatores nucleares, para reduzir a captura dos isótopos radioativos na tireoide. Podem ocorrer reações alérgicas, que incluem angioedema, erupções cutâneas e febre medicamentosa. Lacrimejamento, conjuntivite, dor nas glândulas salivares e sintomas de resfriado são efeitos adversos relacionados com a dose e estão ligados à concentração de iodeto pelos mecanismos de transporte nas lágrimas e na saliva.

Outros f6rmacos utilizados

Os antagonistas do receptor beta-adrenérgico, como o **propranolol** e o **nadolol** (ver Capítulo 15), não são propriamente agentes antitireoidianos, mas são úteis na redução de vários dos sinais e sintomas do hipertireoidismo – taquicardia, arritmias, tremor e agitação. São usados no preparo de pacientes com tireotoxicose para a cirurgia, bem como na maioria daqueles com hipertireoidismo durante o período inicial de tratamento, enquanto os tioureilenos e o iodo radioativo atuam ou são empregados como parte do tratamento da crise aguda de hipertireoidismo. Os colírios que contêm **guanetidina**, um bloqueador noradrenérgico (ver Capítulo 15), são usados para melhorar a exoftalmia do hipertireoidismo (que não é reduzida pelos

fármacos antitireoidianos); ela atua no relaxamento do músculo liso inervado pelo simpático e que faz a retração da pálpebra. Os glicocorticoides (p. ex., **prednisolona** ou **hidrocrotisona**) ou a descompressão cirúrgica podem ser necessários para reduzir a exoftalmia grave na doença de Graves.

HIPOTIREOIDISMO

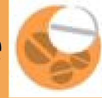
Não existem fármacos que aumentem, especificamente, a síntese ou liberação dos hormônios tireoidianos. O único tratamento efetivo para o hipotireoidismo, a menos que a alteração seja causada pela deficiência de iodo (tratada com iodeto), é administrar os hormônios tireoidianos em si, como terapia de reposição. T_4 (nome oficial: **levotiroxina**) e T_3 (nome oficial: **liotironina**) sintéticas, idênticas aos hormônios naturais, são administradas por via oral. A levotiroxina, como sal de sódio em doses de 50 a 100 µg/dia, é o fármaco de primeira linha normalmente escolhido. A ação da liotironina tem início mais rápido, mas duração menor. Ela é reservada, em geral, para emergências como o coma mixedematoso, condição rara em que suas propriedades são vantajosas.

Em casos de superdosagem, podem ocorrer efeitos adversos, que incluem, além dos sinais e sintomas de hipertireoidismo, o risco de angina *pectoris*, arritmias cardíacas ou até insuficiência cardíaca. Os efeitos das superdosagens menos intensas são mais insidiosos; o paciente sente-se bem, mas ocorre aumento da reabsorção óssea, levando à osteoporose (ver Capítulo 37).

A utilização de fármacos para o tratamento de câncer da tireoide é um assunto para especialistas e não será abordado aqui. Bikas *et al.* (2016) revisaram a última geração de medicamentos para serem utilizados com esse propósito.

Finalmente, o hormônio estimulante da tireoide humana recombinante (rhTSH) é utilizado algumas vezes com propósitos de diagnóstico pós-cirúrgico.

A utilização de fármacos para tratar distúrbios da tireoide é resumida no boxe clínico a seguir.

Usos clínicos de fármacos que atuam na tireoide 

Iodo radioativo (^{131}I)

- Hipertireoidismo (doença de Graves, bócio tóxico multinodular)
- Recidiva de hipertireoidismo após falha do tratamento clínico ou cirúrgico.

Carbimazol ou propiltiouracila

- Hipertireoidismo (bócio tóxico difuso); é necessário pelo menos 1 ano de tratamento
- Preparo para cirurgia no caso de bócio tóxico
- Parte do tratamento da tempestade tireotóxica (hipertireoidismo muito grave); a **propiltiouracila** é a melhor opção, combinada com um antagonista beta-adrenérgico (p. ex., **propranolol**).

Hormônios tireoidianos e iodo

- A **levotiroxina** (T_4) é a terapia de reposição padrão para o hipotireoidismo
- A **liotironina** (T_3), administrada por injeção intravenosa lenta, é usada no coma mixedematoso
- O iodo em solução aquosa de iodeto de potássio (**"iodo de Lugol"**) é usado a curto prazo para controlar a tireotoxicose no pré-operatório. Reduz a vascularização da glândula.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Bassett, J.H.D., Harvey, C.B., Williams, G.R., 2003. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extranuclear actions. Mol. Cell. Endocrinol. 213, 1–11. (*Uma excelente e abrangente revisão que trata das ações dos hormônios da tireoide por meio dos receptores nucleares, bem como de outras ações por meio dos receptores acoplados à proteína G e de outras vias*)

Bikas, A., Vachhani, S., Jensen, K., Vasko, V., Burman, K.D., 2016. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1–15. (*Essa referência revisa as propriedades de alguns dos fármacos*

de última geração para serem utilizados no carcinoma da tireoide, tais como os inibidores da tirosinoquinase)

Blackburn, C.M., McConahey, W.M., Keating, F.R., Jr., Albert, A., 1954. Calorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. J. Clin. Invest. 33, 819–824.

Bou Khalil, R., Richa, S., 2011. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. Clin. Neuropharmacol. 34, 248–255. (*Muitos pacientes que recebem medicamentos psicotrópicos apresentam problemas de tireoide. Este artigo aborda o papel desempenhado pelos antipsicóticos neste fenômeno*)

Cignini, P., Cafa, E.V., Giorlandino, C., Capriglione, S., Spata, A., Dugo, N., 2012. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. J. Prenat. Med. 6, 64–71. (*Mostra que taxas aumentadas de anomalias da tireoide têm sido vistas durante a gravidez e que muitas não são diagnosticadas. Também trata da gestão clínica destes casos*)

Furth, E.D., Becker, D.V., Schwartz, M.S., 1963. Significance of rate of response of basal metabolic rate and serum cholesterol in hyperthyroid patients receiving neomercazole and other antithyroid agents. J. Clin. Endocrinol. Metab. 23, 1130–1140.

Hadj Kacem, H., Rebai, A., Kaffel, N., et al., 2003. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 2274–2280. (*Artigo interessante sobre a proteína transportadora na síndrome de Pendred e sua contribuição para a suscetibilidade à doença*)

Kahaly, G.J., Dillmann, W.H., 2005. Thyroid hormone action in the heart. Endocr. Rev. 26, 704–728. (*Uma revisão muito interessante sobre as ações cardíacas dos hormônios da tireoide; muitos detalhes históricos*)

Kelly, G.S., 2000. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern. Med. Rev. 5, 306–333. (*Esta revisão enfoca o papel do metabolismo periférico na ação dos hormônios da tireoide*)

Kojic, K.L., Kojic, S.L., Wiseman, S.M., 2012. Differentiated thyroid cancers: a comprehensive review of novel targeted therapies. Exp. Rev. Anticancer Ther. 12, 345–357. (*Uma revisão que trata da farmacoterapia do tipo mais comum de câncer da tireoide, o carcinoma diferenciado da tireoide*)

Lai, S., Zhang, S., Wang, L., et al., 2015. A rare mutation in patients with resistance to thyroid hormone and review of therapeutic strategies. Am. J. Med. Sci. 350, 167–174. (*Vale a pena ler se estiver interessado nesta doença rara*)

Lee, H.J., Li, C.W., Hammerstad, S.S., Stefan, M., Tomer, Y., 2015. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. J. Autoimmun. 64, 82–90. (*Uma perspectiva imunológica de distúrbios como as doenças de Graves e de Hashimoto. Interessante, mas moderadamente complexo*)

Mastorakos, G., Karoutsou, E.I., Mizamtsidi, M., Creatsas, G., 2007. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. Endocrine 3, 219–237. (*Uma revisão das rupturas endócrinas e seus efeitos sobre a tireoide. Não se trata de uma unanimidade, mas é um tópico interessante*)

McAninch, E.A., Bianco, A.C., 2016. The history and future of treatment of hypothyroidism. Ann. Intern. Med. 164, 50–56. (*Uma história muito abrangente do diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. Uma boa revisão se quiser se aprofundar este assunto com mais detalhe*)

Nilsson, M., 2001. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 109, 13–17. (*Revisão útil e de fácil leitura do metabolismo do iodeto pela glândula tireoide*)

Roberts, C.G., Ladenson, P.W., 2004. Hypothyroidism. Lancet 363, 793–803. (*Revisão fidedigna e acessível que trata dessa patologia da tireoide*)

Sheehan, M.T., 2016. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - A review for primary care. Clin. Med. Res. 14, 83–92. (*Essa revisão foi escrita primariamente para médicos dos cuidados primários que precisavam testar a função tireoidiana nos seus pacientes. No entanto, ela contém uma pequena revisão da fisiologia e endocrinologia da tireoide, assim como bastante informação acerca de testes de tireoides anormais. Fácil de ler e recomendada*)

Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., et al., 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291, 228–238. (*Discute e revisa os detalhes do tratamento da doença subclínica da tireoide; de interesse primordial para os estudantes de medicina*)

Yen, P.M., 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol. Rev. 81, 1097–1142. (*Revisão abrangente da interação do hormônio da tireoide com o receptor e dos efeitos do hormônio da tireoide sobre os tecidos-alvo*)

Zhang, J., Lazar, M., 2000. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu. Rev. Physiol. 62, 439–466. (*Revisão detalhada dos aspectos moleculares da interação hormônio da tireoide-receptor*)

[1] Chamada assim por estar envolvida na fisiopatologia da *síndrome de Pendred*, cujo nome é derivado do médico inglês que descreveu pela primeira vez esse tipo de bócio familiar autossômico recessivo, associado à surdez neurossensorial.

[2] "Pescoço de *derbyshire*" foi o nome atribuído a essa condição em uma região do Reino Unido onde as fontes alimentares de iodo eram escassas.

[3] Por essa razão, a correção do hipotireoidismo pela administração de T_4 leva 2 a 3 semanas até alcançar o equilíbrio.

[4] Foi reconhecida após um médico de Dublin, que relacionou "palpitações violentas e longamente continuadas em mulheres" com o aumento da glândula tireoide. Suas queixas de batimentos do coração e caroços na garganta haviam sido previamente atribuídas a histeria.

[5] John F. Kennedy Jr. sofreu de doença de Graves. Ele herdou uma propensão para doenças autoimunes de seu pai, JFK, que, por sua vez, sofreu de *doença de Addison* autoimune, em que as glândulas suprarrenais são os principais órgãos afetados. A irmã de JFK, Eunice, também sofreu de doença de Addison.

[6] Produtos químicos feitos pelo homem, tais como pesticidas ou herbicidas (p. ex., bifenilos policlorados), que persistem no ambiente e são ingeridos nos gêneros alimentícios. O sistema endócrino é particularmente sensível a eles, em especial durante o desenvolvimento.

[7] O termo antigo para essa condição, *cretinismo*, não é mais usado.

Sistema Reprodutor 36

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, será descrito o controle endócrino dos sistemas reprodutores feminino e masculino, como base para o entendimento das ações dos fármacos na reposição dos hormônios sexuais, na contracepção, no tratamento para infertilidade, na administração no parto e no tratamento da disfunção erétil.

INTRODU3ГO

Os fármacos que afetam a reprodução (por prevenir a concepção e, mais recentemente, para tratar a infertilidade) transformaram a sociedade nos últimos 50 anos. Neste capítulo, serão abordados de maneira breve os pontos de maior destaque na endocrinologia reprodutiva, como base para o entendimento de diferentes fármacos importantes que funcionam nos sistemas reprodutivos masculino e feminino, os quais são usados para contracepção, tratamento de infertilidade, reposição de hormônios sexuais e prática da obstetrícia, para estimular o parto. Eles também são utilizados para influenciar o estilo de vida (ver Capítulo 59). Será descrito também o princípio da retroalimentação (*feedback*) negativa, que é fundamental para o entendimento de como os hormônios interagem para controlar a reprodução[1]

– muitos fármacos, incluindo agentes usados para prevenir ou assistir a concepção, trabalham influenciando os mecanismos de retroalimentação negativa. Este capítulo é concluído com uma seção sobre disfunção erétil.

CONTROLE ENDYCRINO DA REPRODU3ГO

O controle hormonal dos sistemas reprodutivos no homem e na mulher envolve: esteroides sexuais das gônadas; mediadores hipotalâmicos, incluindo o hormônio decapeptídio de liberação da gonadotrofina (GnRH); e a glicoproteína gonadotrofina da adeno-hipófise (ver Capítulo 34). A kisspeptina, uma proteína que é um ligante de receptor acoplado à proteína G para um receptor conhecido como GPR54, inicia a secreção de GnRH na puberdade. Esse hormônio é liberado do hipotálamo para atuar na adeno-hipófise, desencadeando a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH). Esses hormônios gonadotróficos controlam a maturação sexual e a gametogênese. A kisspeptina tem sido associada à ligação sexual. A neurocinina B (NKB) (ver Capítulo 19) está também implicada no controle da secreção de GnRH nos humanos, com possíveis papéis na gravidez, na maturação sexual e na menopausa. Está presente, juntamente com a kisspeptina e a dinorfina, no núcleo arqueado do hipotálamo, onde tais mediadores estão envolvidos na geração de liberação pulsátil de GnRH. A NKB está implicada na ruborização na menopausa, e o bloqueio do receptor NK3 reduziu essa ruborização (Prague *et al.*, 2017).

O *hormônio antimülleriano* (AMH) é uma glicoproteína que controla o desenvolvimento sexual no feto e a formação de folículos na mulher adulta (Behringer, 1994). Ele é ativado em um momento específico no feto masculino e inibe o desenvolvimento do trato reprodutivo feminino (ductos de Müller) no embrião masculino. O AMH é também produzido na mulher adulta, regulando a formação de folículos nos ovários. É produzido por células granulosas, as quais rodeiam os óvulos, e é um biomarcador da reserva ovárica e em condições tais como a síndrome do ovário policístico.

CONTROLE NEURO-HORMONAL DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

O aumento da secreção de hormônios do hipotálamo e da adeno-hipófise ocorre em meninas na puberdade, estimulando a secreção de estrógenos pelos ovários. Isso causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento das características sexuais secundárias, assim como o crescimento acelerado, seguido do fechamento das epífises dos ossos longos. A partir de então, os esteroides sexuais, *estrógenos* e *progesterona*, estão envolvidos no ciclo menstrual e na gravidez. As Figuras 36.1 e 36.2 mostram um esquema simplificado.

O ciclo menstrual começa com a menstruação, que perdura por 3 a 6 dias, durante a qual a camada superficial do endométrio uterino é eliminada. O endométrio regenera-se durante a fase folicular do ciclo, após o término do fluxo menstrual. Um fator liberador, o GnRH, é secretado por neurônios peptidérgicos do hipotálamo, que os libera de modo pulsátil cerca de uma descarga por hora. O GnRH estimula a adeno-hipófise a liberar hormônios gonadrotróficos (Figura 36.1) – *FSH* e *LH*. Estes atuam nos ovários para promover o desenvolvimento de pequenos grupos de folículos, cada um contendo um óvulo. Um dos folículos desenvolve-se mais rapidamente que os outros e forma o folículo de Graaf (Figuras 36.1 e 36.2E), que secreta estrógenos, e o restante se degenera. O folículo de Graaf maduro consiste em células da teca e granulosas dispostas ao redor de um núcleo preenchido por líquido, dentro do qual está o óvulo. Os estrógenos são responsáveis pela fase proliferativa da regeneração endometrial, que ocorre de 5 a 6 dias até a metade do ciclo (Figura 36.2B e F). Durante essa fase, o endométrio aumenta em espessura e vascularização, e no pico de secreção de estrógeno há secreção cervical abundante de muco, de pH 8 a 9, rico em proteínas e carboidratos, que facilita a entrada dos espermatozoides. O estrógeno tem efeito de retroalimentação negativa na adeno-hipófise, diminuindo a liberação de gonadotrofina tanto durante a administração crônica de estrógeno como na contracepção oral (ver adiante). Em contraste, a secreção endógena elevada de estrógeno exatamente antes da metade do ciclo sensibiliza as células liberadoras de LH da hipófise à ação do GnRH e induz o surto de secreção de LH na metade do ciclo (Figura 36.2C). Isso causa rápido inchaço e ruptura do folículo de Graaf, resultando na ovulação. Se a fertilização ocorrer, o óvulo fertilizado desce as tubas uterinas em direção ao útero, começando a dividir-se no trajeto.

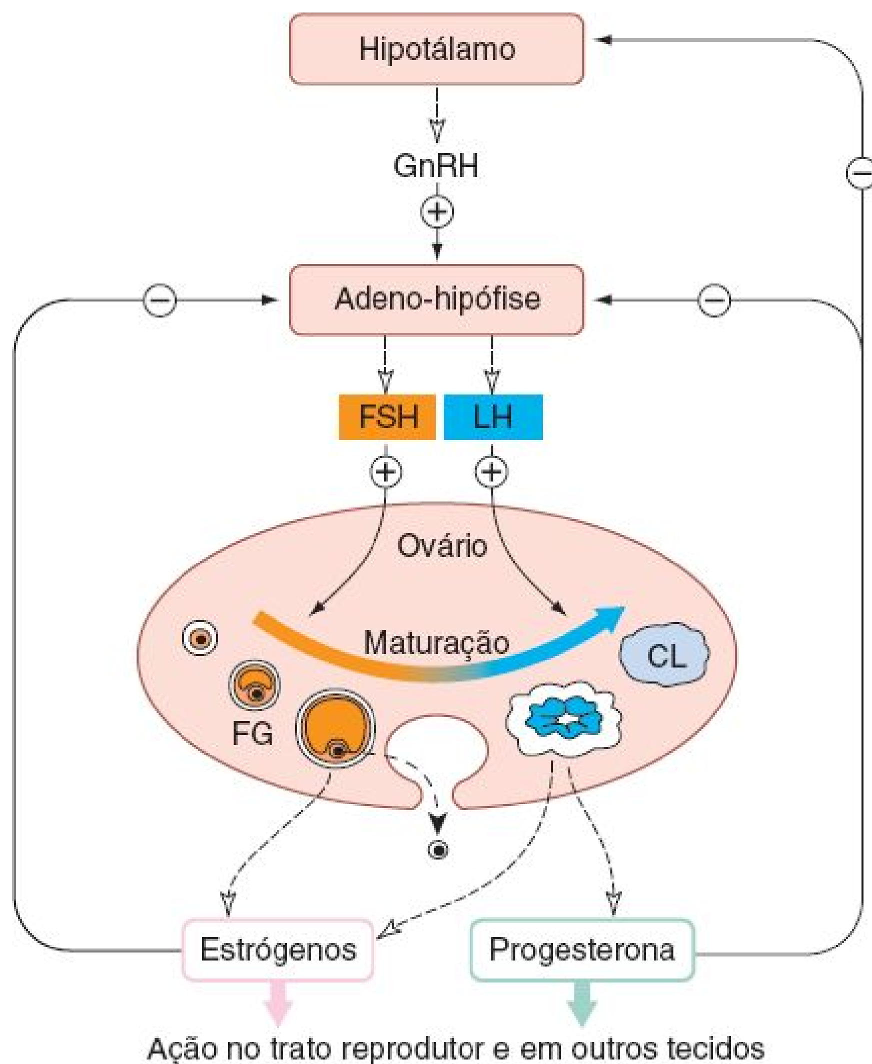
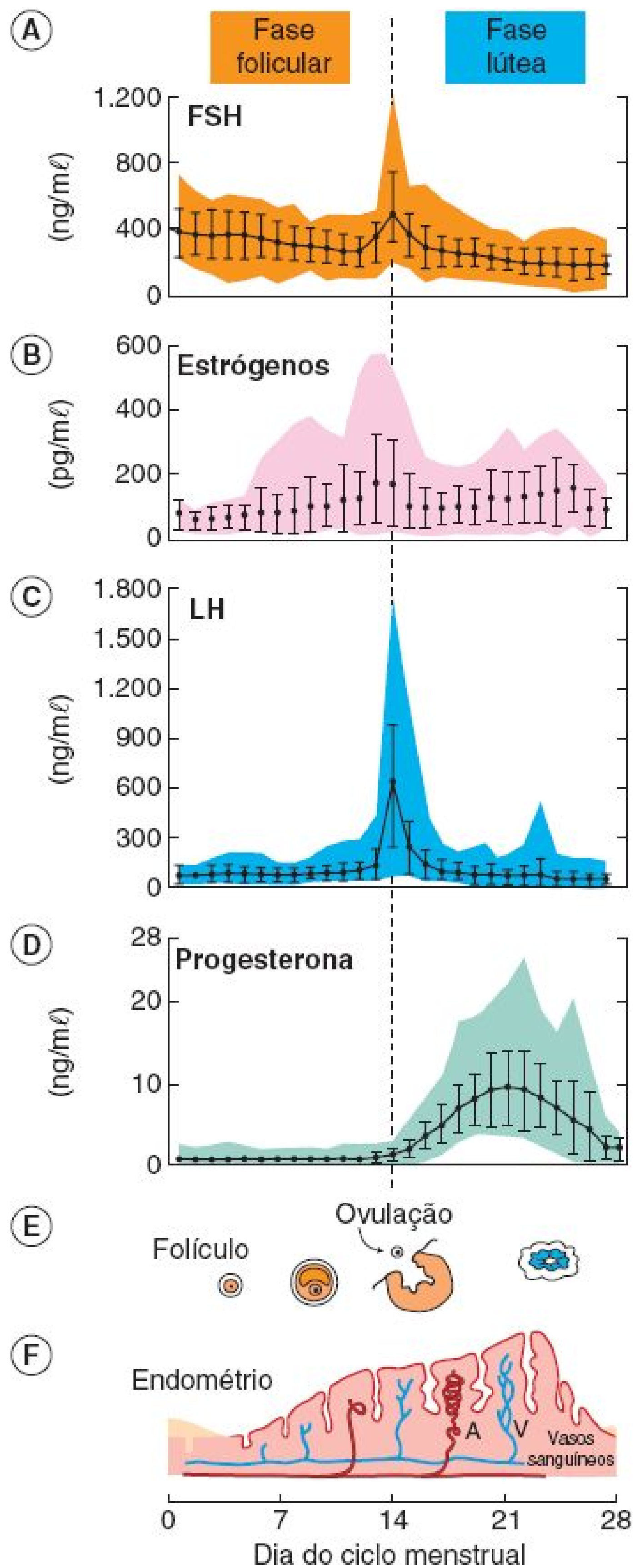


Figura 36.1 **Controle hormonal do sistema reprodutor feminino.** O folículo de Graaf (FG) é mostrado em desenvolvimento à esquerda, evoluindo para formar o corpo lúteo (CL) à direita, após o ovócito (o) ter sido liberado. *FSH*, hormônio foliculoestimulante; *GnRH*, hormônio liberador de gonadotrofina; *LH*, hormônio luteinizante.

Estimuladas pelo LH, as células do folículo rompido proliferam e desenvolvem-se no *corpo lúteo*, que secreta progesterona. A progesterona atua, por sua vez, no endométrio preparado pelo estrógeno, estimulando a fase secretória do ciclo, que se traduz em endométrio suscetível à implantação do óvulo fertilizado. Durante essa fase, o muco cervical torna-se mais viscoso, menos alcalino e, em geral, menos oportuno para o espermatozoide. A progesterona exerce retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a liberação de LH. Ela também tem

efeito termogênico, causando, por ocasião da ovulação, elevação da temperatura corporal em cerca de 0,5°C, sendo mantida até o final do ciclo.

Se não ocorrer a implantação de um óvulo fertilizado, a secreção de progesterona para, desencadeando a menstruação. Se a implantação ocorrer, o corpo lúteo continua a secretar progesterona e, pelo seu efeito no hipotálamo e na adeno-hipófise, previne uma ovulação adicional. O córion (um antecessor da placenta) secreta gonadotrofina coriônica humana (hCG; do inglês, *human chorionic gonadotropin*), que mantém o revestimento do útero durante a gravidez. Por motivos que não são óbvios fisiologicamente, a hCG tem uma ação farmacológica adicional na estimulação da ovulação, explorada terapeuticamente no tratamento da infertilidade (ver adiante). À medida que a gravidez prossegue, a placenta desenvolve outras funções hormonais e secreta uma variedade de hormônios, incluindo gonadotrofinas, progesterona e estrógenos. A progesterona secretada durante a gravidez controla o desenvolvimento do alvéolo secretor da glândula mamária, enquanto o estrógeno estimula os ductos lactíferos. Após o parto, o estrógeno, juntamente com a prolactina (ver Capítulo 34), é responsável pela estimulação e manutenção da lactação, enquanto doses suprafisiológicas de estrógeno suprimem a lactação.



A
Fase folicular
Fase lútea
1.200
800
400
0
FSH
(ng/mℓ)
B
600
400
200
0
Estrógenos
(pg/mℓ)
C
1.800
1.500
1.200
900
600
300
0
LH
(ng/mℓ)
D
28
20
10
0
Progesterona
(ng/mℓ)
E
Folículo
Ovulação
F
Endométrio
A
V
Vasos sanguíneos
0
7
14
21
28
Dia do ciclo menstrual

Figura 36.2 Concentrações plasmáticas de hormônios ovarianos e gonadotrofinas em mulheres durante ciclos menstruais normais. Os valores são a média desvio padrão de 40 mulheres. As *áreas sombreadas* indicam a extensão inteira das observações. Dia 1 é o início da menstruação. As concentrações médias do hormônio no plasma (**A** a **D**) são mostradas em relação ao dia do ciclo menstrual. **E** e **F** mostram, na forma de diagrama, as mudanças no folículo ovariano e no endotélio durante o ciclo. Ovulação no dia 14 do ciclo menstrual ocorre com o pico de hormônio luteinizante (LH) na metade do ciclo, representado pela *linha tracejada vertical*. *A*, arteríolas, *FSH*, hormônio foliculoestimulante; *V*, vênulas. (Segundo van de Wiele, R. L., Dyrenfurth, I. 1974. Pharmacol. Rev. 25, 189-217.)

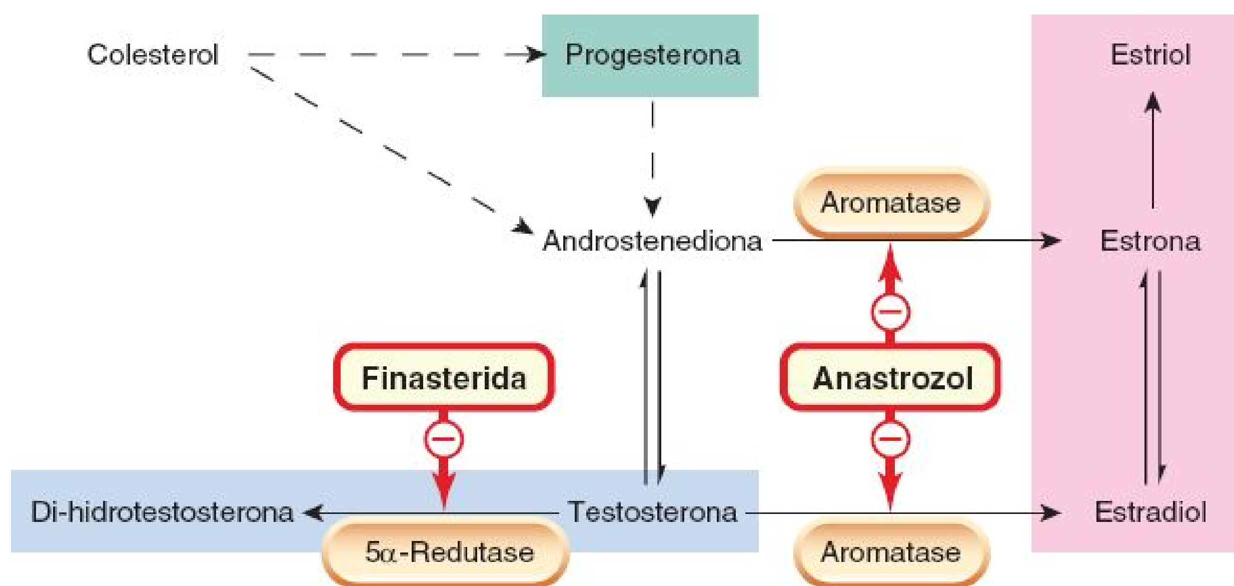


Figura 36.3 Via biossintética para andrógenos e estrógenos, com os locais de ação dos fármacos (ver Capítulo 34, Figura 34.5). A finasterida é usada na hiperplasia prostática benigna; e o anastrozol, para tratar o câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas.

Os estrógenos, progestógenos (fármacos progesterona-símiles), andrógenos e gonadotrofinas são descritos a seguir. A Figura 36.3 mostra as vias biossintéticas.

Controle hormonal do sistema reprodutor feminino 

- O ciclo menstrual começa com a menstruação
- O hormônio liberador de gonadotrofina, secretado pelo hipotálamo, age na adeno-hipófise, que libera o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH)
- O FSH e o LH estimulam o desenvolvimento do folículo no ovário. O FSH é o hormônio principal que estimula a liberação de estrógeno. O LH estimula a ovulação na metade do ciclo e é o principal hormônio que controla a secreção subsequente de progesterona pelo corpo lúteo
- O estrógeno controla a fase proliferativa do endométrio e tem efeitos de retroalimentação negativa na hipófise anterior. A progesterona controla a fase secretora posterior e tem efeitos de retroalimentação negativa no hipotálamo e na neuro-hipófise
- Se um óvulo fertilizado se implanta, o corpo lúteo continua a secretar a progesterona
- Após a implantação, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) do córion torna-se importante e, posteriormente, durante a gravidez, a progesterona, a hCG e outros hormônios são secretados pela placenta.

CONTROLE NEURO-HORMONAL DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

Como nas mulheres, os hormônios do hipotálamo, da adeno-hipófise e das gônadas controlam o sistema reprodutor masculino. Um esquema simplificado é mostrado na Figura 36.4. O GnRH controla a secreção das gonadotrofinas pela adeno-hipófise. Essa secreção não é cíclica, como a observada em mulheres que menstruam, embora seja pulsátil em ambos sexos, como outros hormônios da adeno-hipófise (ver Capítulo 34). O FSH é responsável pela integridade dos túbulos seminíferos e, após a puberdade, é importante na gametogênese por sua ação nas células de Sertoli, que cuidam

e sustentam o desenvolvimento dos espermatozoides. O LH, que no sexo masculino é também chamado de *hormônio estimulante de célula intersticial* (ICSH; do inglês, *interstitial cell-stimulating hormone*), estimula as células intersticiais (células de Leydig) para secretar andrógenos – em particular a *testosterona*. A secreção de LH/ICSH começa na puberdade, e a secreção consequente de testosterona causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Depois disso, a função primária da testosterona é a manutenção da espermatogênese e, com isso, da fertilidade – ação mediada pelas células de Sertoli. A testosterona é também importante na maturação dos espermatozoides quando eles passam através do epidídimo e do ducto deferente. Uma ação posterior é o efeito de retroalimentação na adeno-hipófise, modulando sua sensibilidade ao GnRH e, assim, influenciando a secreção do LH/ICSH. A testosterona exerce efeitos anabólicos pronunciados, causando o desenvolvimento da musculatura e o aumento do crescimento ósseo, que resulta em estirão de crescimento puberal, seguido do fechamento das epífises dos ossos longos.

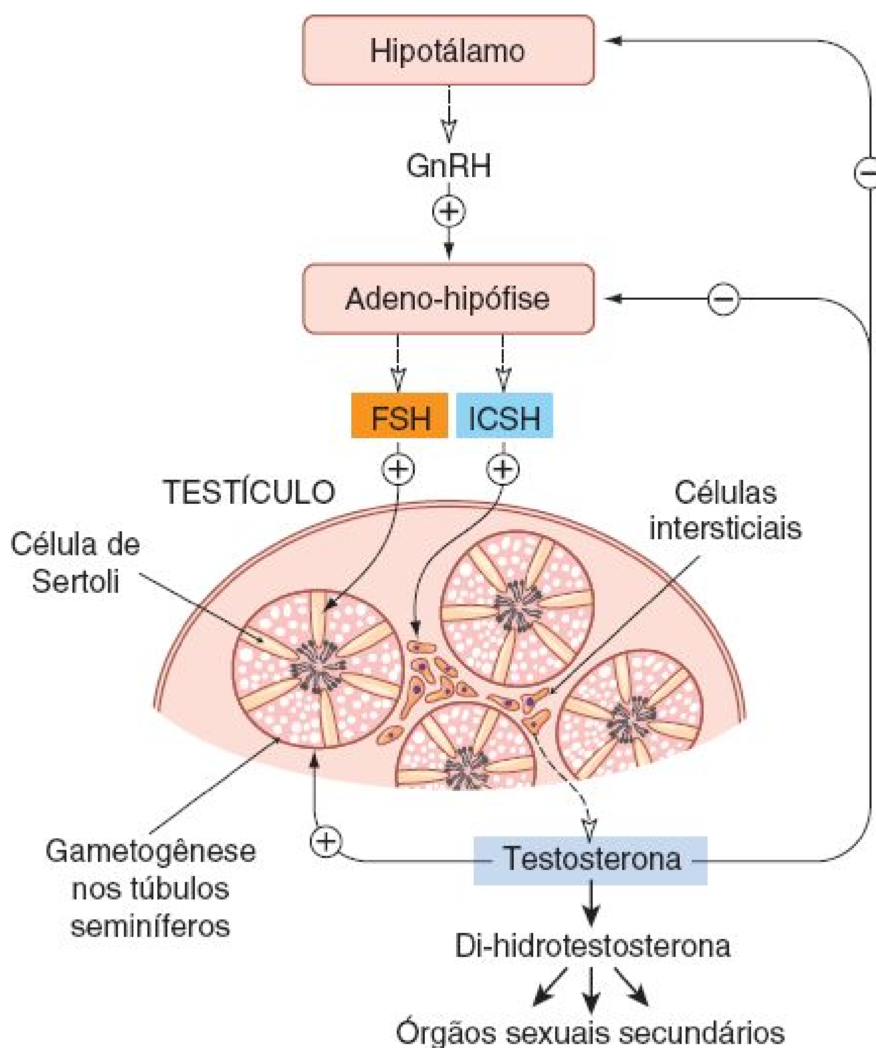


Figura 36.4 **Controle hormonal do sistema reprodutor masculino.** *FSH*, hormônio foliculoestimulante; *GnRH*, hormônio liberador de gonadotrofina; *ICSH*, hormônio estimulante de célula intersticial.

A secreção de testosterona é principalmente controlada pelo LH/ICSH, mas o FSH também tem seu papel, possivelmente pela liberação de um fator similar ao GnRH pelas células de Sertoli, que são seu alvo primário. As células intersticiais, que sintetizam a testosterona, também têm receptores para prolactina e podem influenciar a produção de testosterona pelo aumento do número de receptores para LH/ICSH.

EFEITOS COMPORTAMENTAIS DOS HORMÔNIOS SEXUAIS

Além de controlar o ciclo menstrual, os esteroides sexuais afetam o comportamento sexual. Dois tipos de controle são reconhecidos: o *organizacional* e o *ativacional*.

O controle *organizacional* refere-se ao fato de a diferenciação sexual do cérebro poder ser permanentemente alterada pela presença ou ausência de esteroides sexuais em estágios-chave do desenvolvimento. Em ratos, a administração de andrógenos a fêmeas poucos dias após o nascimento resulta na virilização do comportamento a longo prazo. Por outro lado, a castração neonatal de ratos-machos causa o desenvolvimento de comportamento feminino. O desenvolvimento do cérebro, na ausência de hormônios sexuais, segue a linha feminina, mas assume o padrão masculino quando o hipotálamo é exposto a andrógenos em um estágio-chave do desenvolvimento. Tem sido demonstrado que a virilização do comportamento de ninhadas de primatas fêmeas não humanas, após a administração de andrógenos, é similar, mas pouco completa, e provavelmente também ocorre em humanos se mulheres grávidas forem expostas a excesso de andrógenos.

O efeito *ativacional* dos esteroides sexuais refere-se à sua habilidade em modificar o comportamento sexual após o desenvolvimento completo do cérebro. Em geral, os estrógenos e os andrógenos aumentam a atividade sexual no sexo apropriado. A **ocitocina**, que é importante durante o parto (ver adiante), também tem um papel nos comportamentos de acasalamento e maternidade, e sua ação no sistema nervoso central é regulada pelos estrógenos (ver Capítulo 34).

FБRMACOS QUE AFETAM A FUNЗГO REPRODUTORA

ESTRУGENOS

Os estrógenos são sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal. A substância inicial para a sua síntese e de outros esteroides é o colesterol. Os precursores imediatos para os estrógenos são substâncias androgênicas – androstenediona ou testosterona (ver Figura 36.3). Há três estrógenos endógenos principais nos humanos: *estradiol*, *estrona* e *estriol* (ver Figura

36.3). O estradiol é o principal e mais potente estrógeno secretado pelo ovário. No começo do ciclo menstrual, sua concentração plasmática é de 0,2 nmol/ℓ, aumentando para cerca de 2,2 nmol/ℓ na metade do ciclo.

Ações

Os estrógenos agem junto com a progesterona, induzindo a síntese de receptores de progesterona no útero, na vagina, na adeno-hipófise e no hipotálamo. Por outro lado, a progesterona diminui a expressão de receptores de estrógenos no trato reprodutor. A *prolactina* (ver Capítulo 34) também influencia a ação dos estrógenos, aumentando o número de receptores desses hormônios na glândula mamária, mas não tem efeito na expressão de receptores de estrógeno no útero.

Os efeitos dos estrógenos exógenos nas mulheres dependem do estágio de maturidade sexual quando de sua administração:

- *No hipogonadismo primário*: os estrógenos estimulam o desenvolvimento de características sexuais secundárias e aceleram o crescimento
- *Em adultas com amenorreia primária*: os estrógenos, administrados clinicamente com um progestógeno, induzem um ciclo artificial
- *Em mulheres sexualmente maduras*: os estrógenos (com a progesterona) são contraceptivos
- *Durante ou após a menopausa*: a reposição de estrógeno previne os sintomas da menopausa e a perda óssea.

Os estrógenos têm várias ações metabólicas, incluindo mineralocorticoides (retenção de sais e água) e ações anabólicas discretas. Eles aumentam as concentrações plasmáticas de lipoproteínas de alta densidade, um efeito potencialmente benéfico (ver Capítulo 24) que pode contribuir para o risco relativamente baixo de doenças ateromatosas em mulheres em pré-menopausa, comparadas com homens da mesma idade. Entretanto, os estrógenos também aumentam a coagulação sanguínea e o risco de tromboembolia.

Mecanismo de a3ro

Os estrógenos se ligam a receptores nucleares, como outros hormônios esteroides (ver Capítulo 3). Existem pelo menos dois tipos adicionais de receptores para estrógenos, chamados de ERα e ERβ. A ligação é seguida pela interação dos complexos resultantes com pontos nucleares e efeitos genômicos subsequentes. Além desses receptores intracelulares "clássicos", alguns efeitos estrogênicos, em particular suas ações vasculares rápidas, são iniciados pela interação com receptores de membrana, incluindo o receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER; do inglês, *G protein-coupled [o]estrogen receptor*), o qual foi clonado a partir de células endoteliais vasculares e desempenha um papel na regulação do tônus vascular e crescimento celular, assim como na homeostase de lipídios e glicose (Barton e Prossnitz, 2015). A vasodilatação aguda causada por 17-β-estradiol é mediada por óxido nítrico, e um estrógeno de origem vegetal (fitoestrógeno) chamado de genisteína (seletivo para ERβ, além de exercer efeitos bastante distintos de inibição da proteinoquinase C) é tão potente quanto o 17β-estradiol nesse aspecto (Walker *et al.*, 2001). Os moduladores de receptores de estrógenos (agonistas e antagonistas seletivos de receptor de estrógeno) são mencionados adiante.

Prepara3xes

Muitas preparações (oral, transdérmica, intramuscular, implantável e tópica) de estrógenos são viáveis com ampla classe de indicações. Essas preparações incluem estrógenos naturais (p. ex., **estradiol**, **estriol**) e sintéticos (p. ex., **mestranol**, **etinilestradiol**, **dietilestilbestrol**). Os estrógenos são apresentados como agentes isolados ou associados a progestógenos.

Aspectos farmacocinӥticos

Os estrógenos naturais, assim como os sintéticos, são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI); no entanto, após a absorção, eles são rapidamente metabolizados pelo fígado, enquanto os sintéticos são degradados mais devagar. Ocorrem graus variáveis de recirculação êntero-hepática. Os estrógenos são, em sua maioria, absorvidos depressa pela pele e pelas mucosas. Eles podem ser administrados como cremes intravaginais ou

óvulos vaginais, para efeito local. No plasma, os estrógenos naturais ligam-se à albumina e a uma globulina ligante de esteroides sexuais. Os estrógenos naturais são eliminados na urina como glicuronídeos e sulfatos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos estrógenos variam desde os comuns e triviais até os fatais, mas raros: sensibilidade da mama, náuseas, vômito, anorexia, retenção de sal e água resultando em edema, e risco aumentado de tromboembolia. Mais detalhes sobre os efeitos adversos dos contraceptivos são assinalados a seguir.

Usados de modo intermitente para terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, os estrógenos causam sangramento semelhante ao da menstruação. Eles também causam hiperplasia endometrial associada clinicamente à progesterona. Quando administrados em machos, resultam em feminização.

Existe uma preocupação atual com relação aos efeitos ambientais dos estrógenos, incluindo vários pesticidas que atuam nos receptores de estrógeno, assim como os excretados na urina. Qualquer uma dessas origens pode poluir águas subterrâneas e prejudicar a vida aquática selvagem, bem como constituir riscos para a saúde humana (Adeel *et al.*, 2017; McLachlan, 2016).

A administração de estrógenos em mulheres grávidas pode causar anomalias genitais no recém-nascido. O carcinoma da vagina era mais comum em mulheres jovens cujas mães receberam, no início da gravidez, dietilestilbestrol na tentativa mal orientada de evitar o aborto (ver Capítulo 58).

Os usos clínicos dos estrógenos e antiestrógenos encontram-se resumidos no boxe clínico a seguir. Além disso, a seguir, encontra-se a abordagem sobre a terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH).

■ Modulador do receptor de estrygeno

O **raloxifeno**, um “modulador seletivo do receptor de estrógeno” (SERM; do inglês, *selective oestrogen receptor modulator*), tem efeitos antiestrogênicos na mama e no útero, mas efeitos estrogênicos nos ossos, no metabolismo

lipídico e na coagulação sanguínea. Ele é usado na prevenção e no tratamento da osteoporose pós-menopausa (ver Capítulo 37) e reduz a incidência do câncer de mama, positivo para receptor de estrógeno, de maneira semelhante ao **tamoxifeno**, mas com menos eventos adversos (Barrett-Connor *et al.*, 2006; Vogel *et al.*, 2006). A Food and Drug Administration (FDA), órgão norte-americano semelhante à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, apoia seu uso para a redução do risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e em mulheres pós-menopausa com alto risco para desenvolvimento de câncer de mama invasivo. Porém, ao contrário do estrógeno, não previne as ondas de calor da menopausa.

O tamoxifeno tem ação antiestrogênica no tecido mamário, mas ações estrogênicas nos lipídios plasmáticos, no endométrio e nos ossos. Ele produz efeitos adversos leves, semelhantes aos dos estrógenos, consistentes com a atividade de agonista parcial. O complexo de receptor tamoxifeno-estrógeno não se dissocia rapidamente; por isso, há interferência na reciclagem dos receptores.

O tamoxifeno exerce suprarregulação sobre o fator de crescimento transformador-β (TGF-β; do inglês, *transforming growth factor-β*), uma citocina que retarda a progressão da malignidade e que também desempenha um papel no controle do balanço entre osteoblastos produtores da matriz óssea e osteoclastos que reabsorvem o osso (ver Capítulo 37).

O uso do tamoxifeno para tratar e prevenir o câncer de mama será discutido no Capítulo 57.

ANTIESTRYGENOS

Os antiestrógenos competem com os estrógenos naturais pelos receptores nos órgãos-alvo; além dos SERM (raloxifeno, tamoxifeno), que são agonistas parciais em alguns tecidos e antagonistas em outros, existem fármacos que são puramente antagonistas dos receptores de estrógenos.

O **clomifeno** inibe a ligação do estrógeno na adeno-hipófise e, por isso, impede a retroalimentação negativa e aumenta de maneira aguda a secreção do GnRH e de gonadotrofinas. Isso resulta na estimulação e no aumento dos ovários, no aumento da secreção de estrógenos e na indução da ovulação.

Ele é usado no tratamento da infertilidade causada pela falta de ovulação. É comum o nascimento de gêmeos, mas a gravidez múltipla é incomum.

Os usos clínicos de estrógenos e antiestrógenos, encontram-se resumidos no boxe clínico a seguir.

PROGESTYGENOS

O hormônio progestacional natural (progestógeno) é a *progesterona* (Figuras 36.2 e 36.3), que é secretada pelo corpo lúteo na segunda parte do ciclo menstrual e pela placenta durante a gravidez. Quantidades pequenas também são secretadas pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal.

Os progestógenos agem, como outros hormônios esteroidais, em receptores nucleares, e a densidade dos receptores de progesterona é controlada pelos estrógenos (ver anteriormente).

Preparaзxes

Há dois grupos principais de progestógenos:

1. O hormônio que ocorre naturalmente e seus derivados (p. ex., **hidroxiprogesterona**, **medroxiprogesterona**, **didrogesterona**). A progesterona em si é praticamente inativa por via oral, por causa do metabolismo hepático pré-sistêmico. Dispõe-se de outros derivados para a administração oral, injeção intramuscular ou aplicação via vagina ou reto.
2. Derivados da testosterona (p. ex., **noretisterona**, **norgestrel** e **etinodiol**) podem ser administrados oralmente. Os dois primeiros têm alguma atividade androgênica e são metabolizados em produtos estrogênicos. Os mais novos progestógenos usados na contracepção incluem **desogestrel** e **gestodeno**; eles podem ter menos efeitos adversos sobre os lipídios que o etinodiol e podem ser utilizados em mulheres que tiveram efeitos adversos expressivos, tais como acne, depressão ou sangramento inesperado, com fármacos mais antigos.

Todavia, esses fármacos mais recentes têm sido associados a riscos mais elevados de doença tromboembólica venosa.

Aзxes

As ações farmacológicas dos progestógenos são, em essência, as mesmas da progesterona, descritas anteriormente. Efeitos específicos relevantes à contracepção são detalhados a seguir.

■ Aspectos farmacocinйticos

A progesterona, após ser injetada, liga-se à albumina, mas não à globulina ligante de esteroides sexuais. Certa quantidade é estocada no tecido adiposo. Ela é metabolizada no fígado, e seus subprodutos, pregnenolona e pregnanodiol, são conjugados ao ácido glicurônico e eliminados na urina.

Estrógenos e antiestrógenos 

- Os estrógenos endógenos são o estradiol (o mais potente), a estrona e o estriol; existem numerosas formas sintéticas exógenas (p. ex., o **etinilestradiol**)
- O mecanismo de ação envolve interação com os receptores nucleares (ERα e ERβ) nos tecidos-alvo, o que resulta na modificação da transcrição gênica. Alguns dos rápidos efeitos vasculares e metabólicos dos estrógenos são mediados por um receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER)
- Seus efeitos farmacológicos dependem da maturidade sexual do receptor:
  - Antes da puberdade, estimulam o desenvolvimento das características sexuais secundárias
  - Administrados ciclicamente a mulheres adultas, induzem um ciclo menstrual artificial e são usados para contracepção
  - Administrados durante ou após a menopausa, previnem os sintomas da menopausa e protegem contra a osteoporose, mas aumentam a tromboembolia
- Antiestrógenos são antagonistas competitivos ou agonistas parciais. O **tamoxifeno** é usado no câncer de mama dependente de estrógeno. O **clomifeno** induz a ovulação pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa no hipotálamo e na adeno-hipófise
- Moduladores seletivos do receptor de estrógeno são agonistas de estrógenos em alguns tecidos, mas antagonistas em outros. O **raloxifeno**, por exemplo, é usado para tratar e prevenir a osteoporose.

Uso clínico de estrógenos e antiestrógenos 

Estrógenos

- Terapia de reposição:
  - Insuficiência ovariana primária (p. ex., síndrome de Turner)
  - Insuficiência ovariana secundária (menopausa) para o rubor, o ressecamento vaginal e para preservar a massa óssea
- Contracepção
- Câncer de próstata e de mama (essas indicações foram suplantadas, em grande parte, por outras manipulações hormonais; ver Capítulo 57).

Antiestrógenos

- Para tratar o câncer de mama sensível a estrógenos (**tamoxifeno**)
- Para induzir a ovulação (**clomifeno**) no tratamento da infertilidade.

■ Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos progestógenos incluem poucas ações androgênicas. Outros efeitos adversos incluem acne, retenção de líquido, mudança no peso, depressão, mudança na libido, desconforto na mama, sintomas pré-menstruais, ciclos menstruais irregulares e sangramento inesperado. Há incidência aumentada de tromboembolia.

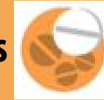
Os usos clínicos dos progestógenos estão resumidos no próximo boxe clínico.

Anti progestygenos

A **mifepristona** é agonista parcial dos receptores de progesterona e sensibiliza o útero para a ação das prostaglandinas. Ela é administrada oralmente e tem meia-vida plasmática de 21 h. A mifepristona é usada em combinação com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**; ver adiante) como alternativa médica para a interrupção cirúrgica da gravidez (ver boxe Progestógenos e antiprogestógenos, a seguir).

Progestógenos e antiprogestógenos 

- O hormônio endógeno é a progesterona. Exemplos de fármacos sintéticos são o derivado da progesterona, **medroxiprogesterona** e o derivado da testosterona, a **noretisterona**
- O mecanismo de ação envolve ligação com receptores intracelulares e alteração da expressão gênica. Os estrógenos estimulam a síntese de receptores de progesterona, enquanto a progesterona inibe a síntese dos receptores de estrógenos
- Os principais usos terapêuticos são para contracepção oral e esquemas de reposição de estrógenos, bem como para o tratamento da endometriose
- A **mifepristona**, um antiprogestógeno, em combinação com análogos da progesterona, é uma alternativa médica eficaz para a interrupção cirúrgica no início da gravidez.

Uso clínico de progestógenos e antiprogestógenos 

Progestógenos

- Contracepção:
  - Com o **estrógeno**, na contracepção oral combinada
  - Como contraceptivo oral apenas com progesterona
  - Para contracepção com progesterona isoladamente, em forma *injetável* ou de *implante*
  - Como parte do sistema contraceptivo intrauterino
- Combinado com **estrógenos** para a *terapia* de *reposição* de estrógenos em mulheres com o útero intacto, no sentido de prevenir hiperplasia endometrial e carcinoma
- Para *endometriose*
- No *carcinoma endometrial*; seu uso no câncer de mama e renal tem diminuído
- Usos menos validados incluem várias doenças menstruais.

Antiprogestógenos

- Interrupção clínica da gravidez: **mifepristona** (agonista parcial), combinada com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**).

TERAPIA DE REPOSI3ГO HORMONAL NA PYS-MENOPAUSA (TRH)

Na menopausa, seja natural ou induzida cirurgicamente, a função ovariana diminui, e os níveis de estrógenos caem. Há uma longa história de discórdias com relação aos prós e contras da TRH nesse contexto, sendo que a recomendação predominante sofreu várias revisões ao longo dos anos (Davis *et al.*, 2005). A TRH geralmente envolve a administração cíclica ou contínua de doses reduzidas de um ou mais estrógenos, com ou sem um progestógeno. A TRH a curto prazo tem alguns benefícios claros e simples:

- Melhora dos sintomas causados pelos estrógenos reduzidos, como “ondas de calor” e ressecamento vaginal
- Prevenção e tratamento da osteoporose, embora outros fármacos sejam frequentemente preferíveis para isso (ver Capítulo 37).

A reposição com estrógeno não reduz o risco de doença cardíaca coronariana, apesar dos indícios iniciais; tampouco há evidências de que diminua o declínio relacionado com a idade na função cognitiva. As desvantagens incluem:

- Sangramento cíclico intenso
- Efeitos adversos relacionados com a progesterona
- Risco aumentado de câncer endometrial, se o estrógeno for administrado sem oposição da progesterona
- Risco aumentado de câncer de mama, relacionado com a duração do uso da TRH, desaparecendo dentro de 5 anos após o término
- Risco aumentado de doença tromboembólica venosa (risco aproximadamente duplicado em mulheres em uso de TRH combinada por 5 anos).

Os *links* na lista de referências fornecem a melhor quantificação dos riscos de câncer (de mama, do endométrio, do ovário), tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doença da artéria coronária em relação à idade e à duração da TRH.

Os estrógenos usados na TRH podem ser administrados oralmente (estrogênios conjugados, estradiol, estriol), pela vagina (estriol), por meio de discos transdérmicos (estradiol) ou com implantes subcutâneos (estradiol). A **tibolona** é comercializada para o tratamento a curto prazo de sintomas de insuficiência de estrógenos e para a profilaxia pós-menopausa de osteoporose em mulheres com risco elevado de fraturas quando outra profilaxia estiver contraindicada ou não for tolerada. Ela tem atividade estrogênica, progestogênica e pouco androgênica, podendo ser usada continuamente sem a progesterona cíclica, evitando a inconveniência do sangramento quando de sua retirada.

ANDRYGENOS

A *testosterona* é o principal andrógeno natural. Ela é sintetizada principalmente pelas células intersticiais dos testículos e, em quantidades menores, pelos ovários e pelo córtex da suprarrenal. A produção suprarrenal de andrógenos é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou corticotrofina. Como para outros hormônios esteroides, o colesterol é a substância inicial. A desidroepiandrosterona e a androstenediona são importantes intermediários. Elas são liberadas pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal e convertidas em testosterona no fígado (ver Figura 36.3).

Aзxes

Em geral, os efeitos dos andrógenos exógenos são os mesmos daqueles da testosterona e dependem da idade e do sexo do receptor. Se forem administrados andrógenos a meninos na pré-puberdade, eles não alcançam a sua altura prevista devido ao fechamento prematuro das epífises dos ossos longos. Em garotos no período da puberdade, há o desenvolvimento rápido das características sexuais secundárias (*i. e.*, crescimento de pelos faciais, axilares e púbicos, espessamento da voz), maturação dos órgãos reprodutores e aumento acentuado da força muscular. Há também um impulso no crescimento, com aceleração no aumento usual na altura que ocorre ano após ano em crianças mais jovens, seguido da fusão das epífises ósseas e cessação do crescimento linear. Em adultos, os efeitos anabólicos podem ser acompanhados da retenção de sal e água. Além disso, a pele se espessa e pode escurecer, e as glândulas sebáceas tornam-se mais ativas, predispondo à acne. Ocorre ainda o aumento do peso e da massa muscular, parcialmente devido à retenção hídrica. Os andrógenos causam sentimento de bem-estar, aumentam o vigor físico e podem aumentar a libido. É controverso o fato de serem responsáveis pelo comportamento sexual, assim como sua contribuição para a agressividade. Paradoxalmente, a administração da testosterona inibe a espermatogênese, reduzindo, portanto, a fertilidade masculina.

Mecanismo de aзro

Na maioria das células-alvo, a testosterona trabalha por meio de um metabólito ativo, a di-hidrotestosterona, que é convertida localmente pela enzima 5α-redutase. Em contraste, a testosterona sozinha causa virilização do trato genital no embrião masculino e regula a produção de LH/ICSH pelas células da adeno-hipófise. A testosterona e a di-hidrotestosterona modificam a transcrição gênica por interagirem com receptores nucleares.

Preparaзxes

A **testosterona** sozinha pode ser administrada por meio de implantação subcutânea ou de discos transdérmicos (a dose de reposição masculina é de 2,5 mg/dia). Vários ésteres (p. ex., o enantato e o propionato) são administrados por injeção intramuscular. O undecanoato de testosterona e a mesterolona podem ser administrados oralmente.

Aspectos farmacocinйticos

Quando administrada por via oral, a testosterona é metabolizada depressa pelo fígado. Quase toda a testosterona na circulação liga-se a proteínas plasmáticas, principalmente a globulina ligante de esteroides sexuais. Aproximadamente 90% da testosterona endógena são eliminados como metabólitos. A meia-vida de eliminação do hormônio livre é curta (10 a 20 min). Ela é convertida em androstenediona (ver Figura 36.3) no fígado, que tem fraca atividade androgênica. Os andrógenos sintéticos são metabolizados mais lentamente, e alguns são eliminados em forma inalterada na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos andrógenos incluem diminuição eventual da liberação de gonadotrofina durante o uso continuado, com infertilidade masculina como resultado,[2] e retenção de sal e água, levando a edema. Adenocarcinoma do fígado também tem sido descrito. Os andrógenos prejudicam o crescimento em crianças (via fusão prematura das epífises), causam acne e levam à masculinização em meninas. Os efeitos adversos da reposição e o monitoramento da testosterona foram revisados por Rhoden e Morgentaler (2004).

Os usos clínicos dos andrógenos são mostrados no boxe clínico a seguir.

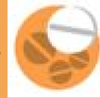
ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Os andrógenos podem ser modificados quimicamente para alterar o balanço dos seus efeitos anabólicos e outros. Os "esteroides anabolizantes" (p. ex., **nandrolona**) aumentam a síntese proteica e o desenvolvimento muscular de modo desproporcionado, mas o uso clínico (p. ex., em doença debilitante ou com atrofia muscular) não tem sido recomendado. Eles são usados na terapia de anemia falciforme e (notoriamente) abusados por alguns atletas (ver Capítulo 59), assim como a própria testosterona. Os efeitos adversos foram descritos anteriormente, em Andrógenos. Acrescentem-se, ainda, como efeitos adversos de doses elevadas de esteroides anabolizantes, icterícia colestática, tumores hepáticos e risco aumentado de doença cardíaca coronariana.

Andrógenos e controle hormonaldo sistema reprodutor masculino



- O hormônio liberador de gonadotrofina do hipotálamo age na adeno-hipófise para liberar tanto o hormônio foliculoestimulante, que estimula a gametogênese, como o hormônio luteinizante (também chamado de hormônio estimulador de célula intersticial), que estimula a secreção de andrógeno
- O hormônio endógeno é a testosterona; injeções intramusculares de ésteres de testosterona são usadas para terapia de reposição
- O mecanismo de ação é via receptores intracelulares
- Os efeitos dependem de idade/sexo e incluem o desenvolvimento das características sexuais masculinas nos meninos pré-púberes e a masculinização nas mulheres.

Uso clínico de andrógenos e antiandrógenos 

- Andrógenos (preparações de **testosterona**) como reposição hormonal em:
  - Hipogonadismo masculino, devido a doenças hipofisárias ou testiculares (p. ex., 50 a 100 mg/dia em gel aplicado na pele)
- Os antiandrógenos (p. ex., **flutamida**, **ciproterona**) são usados como parte do tratamento do câncer prostático
- Os inibidores de 5α-redutase (p. ex., **finasterida**) são usados na hiperplasia prostática benigna.

ANTIANDRYGENOS

Tanto os estrógenos como os progestógenos têm atividade antiandrogênica: os estrógenos, principalmente por inibir a secreção de gonadotrofina, e os progestógenos, por competir pelos receptores de andrógenos em órgãos-alvo. A **ciproterona** é um derivado da progesterona e tem pouca atividade progestacional. Ela é agonista parcial em receptores de andrógenos, competindo com a di-hidrotestosterona por receptores em tecidos-alvo sensíveis a andrógenos. Por meio de seu efeito no hipotálamo, ela deprime a síntese de gonadotrofinas. É usada como adjuvante no tratamento do câncer prostático, durante a iniciação do tratamento com agonistas de GnRH. Ela é também usada na terapia da puberdade precoce em homens e na masculinização e acne em mulheres. Além disso, exerce um efeito sobre o sistema nervoso central, diminuindo a libido, e tem sido usada para tratar a hipersexualidade em delinquentes sexuais masculinos.[3]

A **flutamida** é um antiandrógeno não esteroide usado com agonistas de GnRH no tratamento do câncer de próstata.

Os fármacos podem ter ação antiandrogênica por inibirem enzimas sintéticas. A **finasterida** inibe a enzima 5α-redutase, que converte a testosterona em di-hidrotestosterona (ver Figura 36.3). Esse metabólito ativo tem maior afinidade que a testosterona para receptores de andrógenos na próstata. A finasterida é bem absorvida após administração oral, tem meia-

vida de aproximadamente 7 h e é eliminada na urina e nas fezes. Ela é usada para tratar a hiperplasia prostática benigna, embora antagonistas de receptores α_1-adrenérgicos, por exemplo, **terazosina** ou **tansulosina** (ver Capítulos 15 e 30), sejam mais efetivos. Isso porque trabalham por mecanismo inteiramente diferente do relaxamento do músculo liso na cápsula da próstata e opõem-se ao crescimento prostático mediado pelos receptores α_1-adrenérgicos. A cirurgia é outra opção.

HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS | AGONISTAS E ANTAGONISTAS

O GnRH, previamente conhecido como hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH), é um decapeptídio que controla a secreção de FSH e LH pela adeno-hipófise. A secreção de GnRH é controlada por impulsos neurais de outras partes do cérebro, apesar da retroalimentação negativa pelos esteroides sexuais (Figuras 36.1 e 36.5). Os andrógenos exógenos, os estrógenos e os progestógenos inibem a secreção de GnRH, mas apenas os últimos exercem esse efeito em doses que não têm ações hormonais acentuadas nos tecidos periféricos, presumidamente porque os receptores de progesterona no trato reprodutor são raros, a menos que tenham sido induzidos por exposição prévia ao estrógeno. O **danazol** é um esteroide sintético que inibe a liberação de GnRH e, consequentemente, de gonadotrofinas (FSH e LH). O **clomifeno** é um antagonista de estrógenos que estimula a liberação de gonadotrofinas pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa de estrógenos endógenos, usado para tratar a infertilidade (ver boxe, p. 460 e Figura 36.5).

O GnRH sintético é chamado de **gonadorrelina**. Numerosos análogos de GnRH, tanto agonistas como antagonistas, têm sido sintetizados. **Busserrelina**, **leuprorrelina**, **gosserrelina** e **nafarrelina** são agonistas, sendo este último 200 vezes mais potente que o GnRH endógeno.

Uso clínico e farmacocinética

Os agonistas de GnRH, administrados por infusão subcutânea em pulsos para mimetizar a secreção fisiológica de GnRH, estimulam a liberação de gonadotrofina (ver Figura 36.5) e induzem a ovulação. Eles são absorvidos

intactos após administração nasal (ver Capítulo 9). O uso contínuo, por inalação (*spray*) nasal ou como preparações injetáveis, estimula a liberação de gonadotrofina transitoriamente, mas de modo paradoxal inibe a liberação de gonadotrofinas (ver Figura 36.5) devido à infrarregulação (dessensibilização) dos receptores de GnRH na hipófise. Os análogos de GnRH são administrados desse modo para causar supressão gonadal em várias condições dependentes de hormônio sexual, incluindo cânceres de próstata e de mama, endometriose (tecido endometrial fora da cavidade uterina) e fibrose uterina avançada. A administração contínua e não pulsátil inibe a espermatogênese e a ovulação. Os agonistas de GnRH são usados por especialistas no tratamento da infertilidade, não para estimular a ovulação (que é alcançada usando-se as preparações de gonadotrofinas), mas para suprimir a hipófise antes da administração de FSH e hCG.

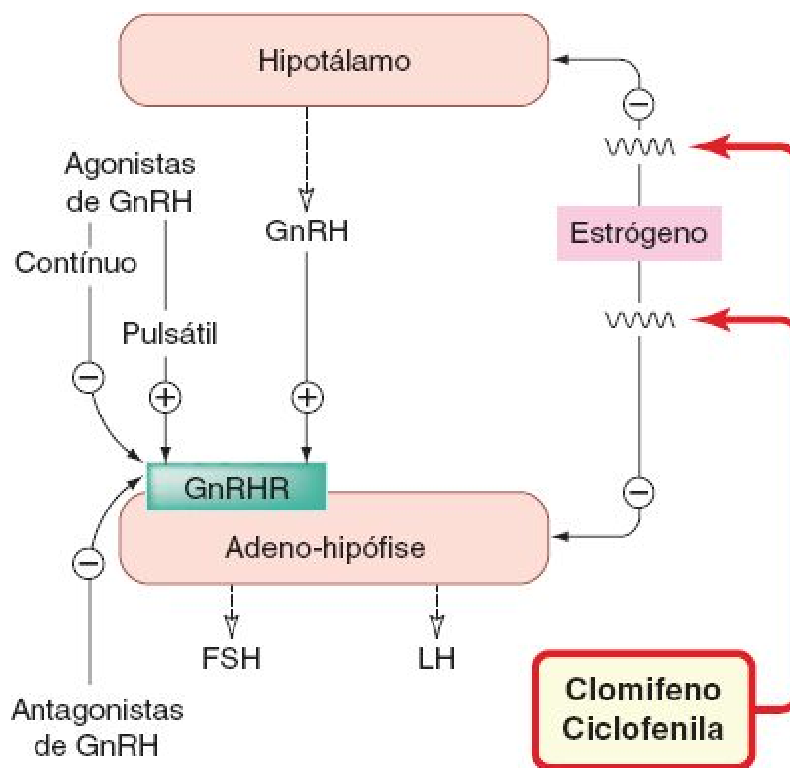


Figura 36.5 Regulação da liberação de gonadotrofinas (hormônio foliculoestimulante [FSH] e hormônio luteinizante [LH]) pela adeno-hipófise. *GnRHR*, receptor do hormônio liberador de gonadotrofina.

Efeitos adversos dos an6logos de GnRH

Os efeitos adversos de agonistas de GnRH em mulheres, como rubor, ressecamento vaginal e perda óssea, resultam do hipoestrogenismo. O estímulo inicial da secreção de gonadotrofina no princípio do tratamento pode causar a piora transitória da dor de mestátases ósseas nos homens com câncer de próstata; por isso, o tratamento é iniciado somente após o paciente ter recebido um antagonista de receptor de andrógeno, tal como a **flutamida** (ver Capítulo 57).

Danazol

■ Aзxes e farmacocinйtica

O **danazol** inibe a secreção de gonadotrofina (em especial, no ápice da metade do ciclo) e, consequentemente, reduz a síntese de estrógeno no ovário (ver Figura 36.5). Nos homens, ele diminui a síntese de andrógeno e a espermatogênese, além de ter atividade androgênica, ser ativo por via oral e metabolizado pelo fígado.

O danazol é usado em condições dependentes de hormônio, as quais incluem endometriose, displasia mamária (nódulos mamários benignos) e ginecomastia. Um uso específico adicional é para reduzir as crises de edema no angioedema hereditário (ver Capítulo 29).

Os efeitos adversos são comuns e incluem alterações GI, ganho de peso, retenção de líquido, vertigem, sintomas da menopausa, câimbras musculares e dores de cabeça. O danazol é virilizante em mulheres.

GONADOTROFINAS E ANБLOGOS

As gonadotrofinas (FSH, LH e hCG) são glicoproteínas produzidas e secretadas pela adeno-hipófise (FSH e LH) (ver Capítulo 34) ou pelo córion e pela placenta (hCG). Grandes quantidades de gonadotrofinas estão presentes na urina da mulher após a menopausa, na qual o estrógeno não exerce mais inibição da retroalimentação na hipófise, que, consequentemente, passa a secretar grandes quantidades de FSH e LH.[4]

Preparaзxes

As gonadotrofinas são extraídas da urina de mulheres grávidas (hCG) ou após a menopausa (gonadotrofinas da menopausa humana, que contêm mistura de FSH e LH). O FSH recombinante (**folitropina**) e o LH (**lutropina**) também estão disponíveis.

Farmacocinética e uso clínico

Preparações de gonadotrofinas são administradas por injeção. Elas são usadas para tratar a infertilidade causada pela perda da ovulação como resultado do hipopituitarismo, ou após a falha do tratamento com **clomifeno**; também são usadas por especialistas para induzir a ovulação e possibilitar sua coleta para fertilização *in vitro*. Para esse uso, a gonadotrofina é geralmente administrada após a secreção endógena de FSH e LH ter sido suprimida. As gonadotrofinas, às vezes, são empregadas em homens com infertilidade causada por baixa contagem de espermatozoides, como resultado do hipogonadismo hipogonadotrófico (alteração às vezes acompanhada de anosmia permanente, isto é, perda do olfato). É claro que gonadotrofinas não funcionam em pacientes cuja contagem baixa de espermatozoides seja resultado de falência testicular primária. A hCG tem sido usada para estimular a síntese de testosterona em meninos com puberdade retardada, mas, geralmente, prefere-se a testosterona.

Hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas



- O hormônio liberador de gonadotrofina é um decapeptídio; a **gonadorrelina** é a forma sintética. A **nafarrelina** é um análogo potente
- Administrados de modo pulsátil, eles estimulam a liberação de gonadotrofina; administrados continuamente, inibem-na
- As gonadotrofinas, o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) são glicoproteínas
- Preparações de gonadotrofinas (p. ex., gonadotrofina coriônica) são usadas para tratar a infertilidade causada pela deficiência da ovulação
- O **danazol** é uma progesterona modificada que inibe a produção de gonadotrofinas por ações no hipotálamo e na adeno-hipófise.

FБRMACOS UTILIZADOS PARA CONTRACEPЗГO

CONTRACEPTIVOS ORAIS

Existem dois tipos principais de contraceptivos orais:

1. Combinações de um estrógeno com uma progesterona (pílula combinada).
2. Somente progesterona (pílula apenas com progesterona).

Pнlula combinada

A pílula contraceptiva oral combinada é extremamente eficaz, pelo menos na ausência de doença intercorrente e de tratamento com fármacos com os quais possa interagir potencialmente. O estrógeno que, na maioria das vezes, é combinado nessas preparações (pílulas de segunda geração)[5] é o **etinilestradiol**, apesar de algumas poucas preparações conterem o **mestranol**. A progesterona pode ser **noretisterona**, **levonorgestrel**, **etinodiol** ou – em pílulas de “terceira geração” – **desogestrel** ou **gestodeno**,

que são mais potentes, têm menos ação androgênica e causam poucas mudanças no metabolismo de lipoproteínas, mas que, provavelmente, apresentam risco maior de tromboembolia que as preparações de segunda geração. O conteúdo de estrógeno é, geralmente, 20 a 50 μg de etinilestradiol ou seu equivalente, e a preparação é escolhida com baixíssimos conteúdos de estrógenos e progesterona, que são bem tolerados e oferecem bom controle do ciclo. Essa pílula combinada é tomada por 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias sem pílula, o que causa sangramento. Os ciclos normais de menstruação começam logo após a descontinuação do tratamento, e a perda permanente da fertilidade (que pode ser resultado de menopausa precoce, e não consequência do uso por longo tempo da pílula contraceptiva) é rara.

O modo de ação ocorre da seguinte maneira:

- O estrógeno inibe a secreção de FSH, via retroalimentação negativa na adeno-hipófise, e, assim, suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano
- A progesterona inibe a secreção de LH e, assim, previne a ovulação; ela também estimula a produção de muco cervical menos suscetível à passagem do esperma
- Estrógeno e progesterona agem combinadamente para alterar o endométrio, de tal modo que evite a implantação.

Eles podem também interferir nas contrações coordenadas de colo, útero e tubas uterinas, que facilitam a fertilização e a implantação.

Centenas de milhões de mulheres em todo o mundo têm usado esse método desde a década de 1960; em geral, a pílula combinada constitui método seguro e eficaz de contracepção. Há benefícios para a saúde distintos ao se tomar a pílula, e os efeitos adversos graves são raros. Entretanto, certas ações adversas de menor importância constituem desvantagens para seu uso, e várias questões importantes necessitam ser consideradas.

■ Efeitos adversos comuns

Os efeitos adversos comuns da pílula combinada são:

- Ganho de peso, retenção de fluido ou efeito anabólico, ou ambos
- Náuseas amenas, rubor, tontura, depressão e irritabilidade

- Mudanças na pele (p. ex., acne e/ou aumento na pigmentação)
- Amenorreia de duração variável na cessação da ingestão da pílula.

Questxes que precisam ser consideradas

Existe risco aumentado de doença cardiovascular (doença tromboembólica venosa, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral)?

Com pílulas de segunda geração (conteúdo de estrógeno inferior a 50 µg), o risco de tromboembolia é pequeno (incidência de cerca de 15 por 100.000 usuários por ano, em comparação com 5 em 100.000 não usuários por ano, ou 60 episódios de tromboembolismo por 100.000 grávidas). O risco é muito maior em subgrupos com fatores adicionais, tais como fumantes (que aumentam o risco substancialmente) e com uso continuado da pílula, especialmente mulheres acima de 35 anos de idade. Em usuárias de preparações contendo **desogestrel** ou **gestodeno**, a incidência de doença tromboembólica é cerca de 25 por 100.000 usuários por ano, o que é ainda um risco pouco elevado, comparado com o de tromboembolismo na gravidez indesejada. Em geral, mesmo com fatores de risco externos que já tenham sido identificados, como tabagismo, hipertensão e obesidade, os contraceptivos orais combinados têm se mostrado seguros para a maioria das mulheres na maior parte da sua vida reprodutiva.

O risco de câncer é afetado?

O risco de câncer ovariano e endometrial é *reduzido*.

A pressão sanguínea aumenta?

Aumento acentuado na pressão arterial ocorre em pequena porcentagem de mulheres, logo após o início do tratamento com pílula contraceptiva oral combinada. Isso está associado ao aumento no angiotensinogênio circulante e desaparece quando o tratamento é suspenso. A pressão sanguínea é, por isso, monitorada quando o tratamento com contraceptivo oral é iniciado, e um contraceptivo alternativo o substitui se necessário.

■ Efeitos benйficos

Além de evitar uma gravidez indesejada, a pílula combinada tem outros efeitos desejáveis, que incluem a diminuição dos sintomas menstruais, tais como períodos irregulares e sangramento intermenstrual. A anemia por deficiência de ferro e a tensão pré-menstrual são reduzidas, como também as doenças benignas da mama, a fibrose uterina e os cistos funcionais dos ovários.

Pнlula somente com progesterona

Os fármacos usados nas pílulas só com progesterona incluem **noretisterona**, **levonorgestrel** e **etinodiol**. A pílula deve ser tomada sem interrupção. O mecanismo de ação ocorre primariamente sobre o muco cervical, que se torna inviável para o esperma. A progesterona, provavelmente, também impede a implantação por meio de seu efeito sobre o endométrio (ver Figura 36.2) e sobre a motilidade e as secreções das tubas uterinas.

■ Efeitos potencialmente benйficos e adversos

Os contraceptivos só com progesterona oferecem alternativa viável para a pílula combinada em algumas mulheres nas quais o estrógeno é contraindicado e são viáveis para aquelas cuja pressão sanguínea aumente de maneira exagerada durante o tratamento com estrógeno. Entretanto, seus efeitos contraceptivos são menos confiáveis que aqueles da pílula combinada, e, perdendo-se uma dose, pode ocorrer a concepção. Alterações da menstruação (especialmente sangramento irregular) são comuns. Apenas pequena proporção de mulheres usa esse método de contracepção; por isso, dados da segurança por longos períodos são menos confiáveis em comparação aos da pílula combinada.

Farmacocinйtica dos anticoncepcionais orais | interaзхes farmacolуgicas

Os contraceptivos orais só com progesterona e combinados são metabolizados pelas enzimas citocromo P450 hepáticas. Dado que a dose efetiva mínima de estrógeno é usada para evitar o risco excessivo de tromboembolia, qualquer aumento de sua depuração pode resultar em falha

do contraceptivo; de fato, fármacos que induzem enzimas podem ter esse efeito não apenas com a pílula combinada, mas também com aquelas só com progesterona. Tais fármacos incluem a **rifampicina** e a **rifabutina**, assim como a **carbamazepina**, a **fenitoína** e outros, incluindo a preparação da erva-de-são-joão (ver Capítulo 48).

OUTROS ESQUEMAS DE FБRMACOS UTILIZADOS PARA CONTRACEPЗГO

Contracepзгo pуs-coito (de emergкncia)

A administração oral de **levonorgestrel**, sozinho ou combinado com estrógeno, é efetiva se realizada dentro de 72 h do intercurso não protegido e repetida 12 h mais tarde. Náuseas e vômitos são comuns (então, as pílulas podem ser perdidas: pílulas de reposição podem ser tomadas com algum antiemético, tal como a **domperidona**). A inserção de um dispositivo intrauterino é mais eficaz que métodos hormonais e funciona até 5 dias após o coito.

Contraceptivos orais



Pílula combinada

- A pílula combinada contém um estrógeno e um progestógeno. Ela é tomada por 21 dias consecutivos a cada 28 dias
- Modo de ação: o estrógeno inibe a liberação do hormônio foliculoestimulante (FSH) e, desse modo, o desenvolvimento do folículo; a progesterona inibe a liberação do hormônio luteinizante (LH) e, assim, a ovulação, e estimula a produção de um muco cervical inóspito para o esperma; juntos, esses hormônios mantêm o endométrio inapto para a implantação
- Desvantagens: podem ocorrer ganho de peso, náuseas, mudanças de humor e pigmentação da pele
- Efeitos adversos sérios são raros. Uma pequena proporção de mulheres desenvolve hipertensão reversível; existe um pequeno aumento de diagnósticos de câncer de mama, possivelmente atribuível ao diagnóstico antecipado, e de câncer do colo do útero. Existe um risco aumentado de tromboembolia com pílulas de terceira geração, especialmente em mulheres com fatores de risco adicionais (p. ex., fumantes) e com uso prolongado
- São observados vários efeitos benéficos, não apenas para evitar a gravidez não desejada, que, por si só, está associada a risco para a saúde.

Pílula apenas com progesterona

- A pílula apenas com progesterona é tomada continuamente. Ela difere da combinada no efeito contraceptivo, que é menos eficaz, e é principalmente o resultado da alteração do muco cervical. O sangramento irregular é comum.

Contracep3ro de a3ro prolongada sy com progesterona

A **medroxiprogesterona** pode ser administrada intramuscularmente como contraceptivo, sendo um método efetivo e seguro. Entretanto, as

irregularidades menstruais são comuns, e a infertilidade pode persistir por muitos meses após a dose final.

O **levonorgestrel** implantado subcutaneamente em cápsulas não biodegradáveis é usado por aproximadamente 3 milhões de mulheres em todo o mundo. Essa via de administração evita o metabolismo de primeira passagem. As cápsulas liberam seu conteúdo de progesterona lentamente por 5 anos. Sangramento irregular e dor de cabeça são comuns.

Um sistema intrauterino impregnado com levonorgestrel confere uma contracepção prolongada e confiável e, ao contrário dos dispositivos-padrão que contêm cobre, *reduz* o sangramento menstrual.

ЪTERO

As respostas fisiológicas e farmacológicas do útero variam em estágios diferentes do ciclo menstrual e durante a gravidez.

MOTILIDADE DO ЪTERO

O músculo uterino contrai-se ritmicamente, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, e suas contrações originam-se em si mesmo. As células miometriais da região fúndica agem como marca-passo e aumentam os potenciais de ação conduzidos. A atividade eletrofisiológica das células marca-passo é regulada pelos hormônios sexuais.

O útero humano não gravídico se contrai espontaneamente, mas pouco durante a primeira parte do ciclo e mais fortemente durante a fase luteínica e a menstruação. Os movimentos uterinos são diminuídos no início da gravidez, porque o estrógeno, potencializado pela testosterona, hipertrofia as células miometriais. Isso suprime as contrações espontâneas; entretanto, próximo ao final da gravidez, as contrações recomeçam, aumentando em força e frequência, e tornando-se completamente coordenadas durante o parto. O fluxo nervoso para o útero inclui os componentes simpáticos excitatórios e inibitórios: a epinefrina, agindo nos receptores β_2-adrenérgicos, inibe as contrações uterinas, enquanto a norepinefrina, agindo nos receptores alfa-adrenérgicos, estimula a contração.

FБRMACOS QUE ESTIMULAM O ЪTERO

Fármacos que estimulam o útero gravídico e são importantes na obstetrícia incluem a **ocitocina**, a **ergometrina** e as prostaglandinas.

Ocitocina

O hormônio neuro-hipofisário, a ocitocina (um octapeptídio), regula a atividade do miométrio, causando a contração uterina (ver Capítulo 34). A liberação de ocitocina é estimulada pela dilatação do colo do útero e pela sucção. O seu papel no parto não é completamente compreendido, mas o fato de um antagonista (**atosibana**, ver adiante) ser eficaz, retardando o início do trabalho de parto, indica que está envolvida na fisiologia do parto.

O estrógeno induz a síntese dos receptores de ocitocina, e, consequentemente, o útero a termo é altamente sensível a esse hormônio. Administrada em infusões intravenosas baixas para induzir o trabalho de parto, a ocitocina causa contrações coordenadas regulares que migram do fundo para a cérvice. Tanto a amplitude quanto a frequência dessas contrações estão relacionadas com a dose: o útero relaxa completamente entre as contrações, com a infusão de doses baixas. Doses maiores, administradas posteriormente, aumentam a frequência das contrações, e há relaxamento incompleto entre elas. As doses mais elevadas ainda causam contrações sustentáveis, que interferem no baixo fluxo sanguíneo através da placenta e causam sofrimento fetal e morte.

A ocitocina contrai as células mioepiteliais na glândula mamária, o que causa o "jato de leite" – expressão de leite pelos alvéolos e ductos. Ela também tem ação vasodilatadora. Fraca ação antidiurética pode resultar em retenção de água, que pode ser problemática em pacientes com doenças cardíacas e renais, ou com pré-eclâmpsia.[6] A ocitocina e os seus receptores também são encontrados no cérebro, particularmente no sistema límbico, e acredita-se que desempenhem algum papel no acasalamento e no comportamento materno.

O uso clínico das ocitocinas sintéticas é mostrado no boxe clínico, p. 467.

A ocitocina pode ser administrada por injeções intravenosas ou intramusculares, mas é usada principalmente por infusões intravenosas. Ela é inativada no fígado e nos rins e pela ocitoquinase placentária circulante.

Os efeitos adversos da ocitocina incluem hipotensão dose-dependente, devido à vasodilatação, com taquicardia reflexa associada. Seu efeito, semelhante ao do hormônio antidiurético na eliminação de água pelos rins, causa retenção de água e, a menos que sua ingestão seja diminuída, consequentemente, hiponatremia.

Ergometrina

O esporão do centeio, ou *ergot* (*Claviceps purpurea*), é um fungo que cresce no centeio e contém variedade surpreendente de substâncias farmacologicamente ativas (ver Capítulo 16). O envenenamento por *ergot*, antigamente muito comum, era frequentemente associado ao aborto. Em 1935, a **ergometrina** foi isolada e reconhecida como o princípio ocitócico do *ergot*.

A ergometrina contrai o útero humano. Essa ação depende, em parte, do estado contrátil do órgão. No útero contraído (estado normal após a expulsão do feto), a ergometrina tem relativamente pouco efeito. Entretanto, se o útero estiver relaxado inapropriadamente, a ergometrina inicia forte contração, reduzindo o sangramento pelo leito placentário (a superfície rugosa de onde a placenta se destacou). A ergometrina também tem ação vasoconstritora moderada.

Não se conhece o mecanismo de ação da ergometrina sobre o músculo liso. É possível que ela atue parcialmente nos receptores alfa-adrenérgicos, como o alcaloide relacionado com a ergotamina (ver Capítulo 15), e, parcialmente, nos receptores de 5-hidroxitriptamina.

O uso clínico da ergometrina é mostrado no boxe clínico, p. 467.

A ergometrina pode ser usada por via oral, intramuscular ou intravenosa. Ela apresenta início de ação muito rápido, e seu efeito dura de 3 a 6 h.

Ela pode produzir vômito, provavelmente por efeito nos receptores D_2 de dopamina nos quimiorreceptores da zona do gatilho (ver Capítulo 31, Figura 31.5). Podem ocorrer também vasoconstrição, com aumento na pressão sanguínea associada a náuseas, visão turva e dor de cabeça, bem como vasospasmo de artérias coronárias, resultando em angina.

Prostaglandinas

As prostaglandinas são estudadas em detalhe no Capítulo 18. O endométrio e o miométrio têm capacidade substancial de sintetizar prostaglandinas, particularmente na segunda fase, proliferativa, do ciclo menstrual. A prostaglandina (PG)$F_2\alpha$ é gerada em grandes quantidades e tem sido implicada na necrose isquêmica do endométrio que precede a menstruação (embora tenha relativamente pouca ação vasodilatadora nos principais vasos sanguíneos humanos, em contraste com algumas espécies de mamíferos). As prostaglandinas vasodilatadoras, PGE_2 e PGI_2 (prostaciclina), são também geradas pelo útero.

Além de suas propriedades vasoativas, as prostaglandinas E e F contraem o músculo liso uterino, cuja sensibilidade a elas aumenta durante a gestação. Sua função no parto não foi completamente entendida; porém, como os inibidores de ciclo-oxigenase podem retardar o trabalho de parto, elas provavelmente desempenham algum papel.

As prostaglandinas também desempenham um papel nas duas principais doenças da menstruação: dismenorreia (menstruação muito dolorosa) e menorragia (perda excessiva de sangue). A dismenorreia está associada à produção aumentada de PGE_2 e $PGF_2\alpha$; anti-inflamatórios não esteroidais, que inibem a biossíntese de prostaglandinas (ver Capítulo 27), são usados para tratar a dismenorreia. A menorragia, na ausência de outra patologia uterina, pode ser causada pela combinação de vasodilatação aumentada e homeostasia reduzida. A produção aumentada de PGI_2 pelo útero, que inibe a agregação plaquetária, poderia prejudicar a homeostasia, assim como causar vasodilatação. Os anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex., **ácido mefenâmico**) são usados para tratar a menorragia, assim como a dismenorreia.

■ Prepara3xes de prostaglandinas

As séries de prostaglandinas E e F promovem contrações coordenadas no corpo do útero gravídico, enquanto produzem relaxamento da cérvice. As prostaglandinas E e F causam certamente o aborto nas fases inicial e intermediária da gravidez, ao contrário da ocitocina, que, geralmente, não provoca expulsão dos conteúdos uterinos nesses estágios. As prostaglandinas usadas na obstetrícia são a **dinoprostona** (PGE_2), a **carboprosta** (15-metil

$PGF_{2\alpha}$) e a **gemeprosta** ou o **misoprostol** (análogos da PGE_1). A dinoprostona pode ser administrada por via intravaginal, em gel ou em comprimidos. A carboprosta é administrada por injeção intramuscular profunda. A gemeprosta e o misoprostol são administrados por via intravaginal.

■ Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem dor uterina, náuseas, vômito e diarreia. A dinoprosta pode causar hipotensão. Quando combinada com a mifepristona, antagonista da progesterona que sensibiliza o útero às prostaglandinas, doses baixas dessas prostaglandinas (p. ex., do misoprostol) podem ser usadas para interromper a gravidez, e seus efeitos secundários são reduzidos.

Os usos clínicos das prostaglandinas são mostrados no boxe clínico (ver também Capítulo 18).

Fármacos que atuam sobre o útero 

- Por ocasião do parto, a **ocitocina** provoca contrações uterinas coordenadas e regulares, cada uma seguida de relaxamento; a **ergometrina**, um alcaloide do esporão do *ergot*, provoca contrações uterinas com aumento do tônus basal. A **atosibana**, um antagonista da ocitocina, retarda o trabalho de parto
- Os análogos das prostaglandinas (PG), como a **dinoprostona** (PGE_2) e a **dinoprosta** ($PGE_{2\alpha}$), contraem o útero gravídico, mas relaxam o colo uterino. Os inibidores da ciclo-oxigenase inibem a síntese de PG e retardam o trabalho de parto. Além disso, aliviam os sintomas da dismenorreia e da menorragia
- Os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) inibem as contrações tanto espontâneas quanto induzidas pela ocitocina no útero gravídico.

FБRMACOS QUE INIBEM A CONTRAЗГO UTERINA

Os agonistas seletivos de receptores β_2-adrenérgicos, tais como a **ritodrina** ou o **salbutamol**, inibem as contrações espontâneas ou as induzidas pela ocitocina no útero gravídico. Esses relaxantes uterinos são usados em pacientes selecionadas para prevenir o trabalho de parto prematuro, que ocorre entre 22 e 33 semanas de gestação em forma de gravidez não complicada. Esses agentes podem retardar o parto em 48 h, tempo que pode ser usado para administrar glicocorticoides para a mãe, a fim de maturar os pulmões do bebê, reduzindo o desconforto respiratório neonatal. Tem sido difícil demonstrar que qualquer um dos fármacos usados para retardar o trabalho de parto melhore o resultado para o bebê. Os riscos para a mãe, especialmente edema pulmonar, aumentam após 48 h, e a resposta miometrial é reduzida; por isso, o tratamento prolongado é evitado. Os inibidores de ciclo-oxigenase (p. ex., **indometacina**) inibem o trabalho de parto, mas seu uso pode causar problemas no bebê, incluindo disfunção renal e retardo do fechamento do ducto arterioso, ambos influenciados pelas prostaglandinas endógenas.

Um antagonista do receptor de ocitocina, a **atosibana**, promove alternativa para um agonista dos receptores β_2-adrenérgicos. Ela é administrada em *bolus* intravenoso, seguida de infusão intravenosa, por não mais do que 48 h. Os efeitos adversos incluem vasodilatação, náuseas, vômito e hiperglicemia.

Uso clínico dos fármacos que agem no útero 

Estimulantes miométricos (ocitócicos)

- A **ocitocina** é usada para *induzir ou intensificar o trabalho de parto quando* o músculo uterino não está funcionando adequadamente. Ela também pode ser usada para tratar a *hemorragia pós-parto*
- A **ergometrina** é usada para tratar a *hemorragia pós-parto*. A **carboprosta** pode ser usada se a paciente não responder à **ergometrina**
- Uma preparação contendo **ocitocina** e **ergometrina** é usada para controlar o terceiro estágio do trabalho de parto; os dois agentes juntos podem também ser usados, antes da cirurgia, para controlar o sangramento devido ao aborto incompleto
- **Gemeprosta** (intravaginalmente) ou **misoprostol** (a seguir à mifepristona) são usados para interromper a gravidez.

Relaxantes miométricos

- Agonistas de receptores beta-adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) são usados para retardar o *trabalho de parto pré-termo*
- A **atosibana** (antagonista de ocitocina) também retarda o trabalho de parto pré-termo.

DISFUNЗГO ERЙTIL

A função erétil depende de interações complexas de fatores fisiológicos e psicológicos. A ereção é causada pelo relaxamento nas artérias e arteríolas que suprem o tecido erétil, o que aumenta o fluxo sanguíneo peniano. O consequente aumento do enchimento sinusoidal comprime as vênulas, ocluindo a saída do fluxo venoso e causando a ereção. Durante o intercurso sexual, a contração reflexa dos músculos isquiocavernosos comprime a base dos corpos cavernosos, e a pressão intracavernosa pode alcançar várias centenas de milímetros de mercúrio durante essa fase da ereção rígida. A inervação do pênis inclui nervos autonômicos e somáticos. O óxido nítrico é

provavelmente o principal mediador da ereção e é liberado tanto por nervos nitrérgicos como pelo endotélio (ver Capítulo 21; Figura 21.6).

A função erétil é adversamente afetada por muitos fármacos terapêuticos (incluindo os principais agentes antipsicóticos, antidepressivos e anti-hipertensivos), e as próprias doenças psiquiátricas e vasculares, especialmente em associação com a disfunção endotelial, podem causar disfunção erétil, a qual é comum em homens de meia-idade e idosos, mesmo que não tenham problemas psiquiátricos ou cardiovasculares.[7] Existem várias causas orgânicas, incluindo hipogonadismo (ver boxe, p. 462), hiperprolactinemia (ver Capítulo 34), doença arterial e causas variadas de neuropatia (a mais comum é o diabetes); porém, frequentemente, nenhuma causa orgânica é identificada.

Ao longo dos séculos, tem ocorrido um comércio extraordinário utilizando determinadas partes de diversos seres vivos que tinham a infelicidade de ter alguma semelhança fantasiosa com a genitália humana, com a crença patética de que seu consumo teria a capacidade de restaurar a virilidade ou atuar como afrodisíaco (*i. e.*, um fármaco que estimula a libido). O álcool (ver Capítulo 50) "provoca o desejo, mas acaba com o desempenho", e a maconha (ver Capítulo 20) também pode liberar as inibições e, provavelmente, tem o mesmo efeito. A **ioimbina**, um antagonista de um receptor α_2-adrenérgico (ver Capítulo 15), pode ter algum efeito positivo nesse sentido, mas os testes realizados mostraram-se inconclusivos. A **apomorfina**, agonista da dopamina (ver Capítulo 39), causa ereções em humanos, assim como em roedores, quando injetada subcutaneamente, mas é um poderoso emético, efeito desvantajoso nesse contexto. O quadro mudou quando foram descobertos fármacos vasodilatadores injetados diretamente no corpo cavernoso, causando a ereção peniana. A **papaverina** (ver Capítulo 23), se necessário com adição de **fentolamina**, foi usada nessa via. A via de administração não é aceitável para a maioria dos homens; contudo, os diabéticos, em particular, frequentemente não se assustam com agulhas, e esse enfoque foi uma verdadeira dádiva para a maioria desses pacientes. A **PGE_1** (**alprostadil**) é comumente combinada com outros vasodilatadores quando administrada por via intracavernosa. Ela pode também ser administrada por via transuretral, como alternativa para a injeção, embora esse método também seja "pouco

romântico”. Efeitos adversos de todos esses fármacos incluem o priapismo (ereção prolongada e dolorosa com risco de lesão tecidual permanente), que não representa problema trivial. O tratamento consiste em aspiração do sangue e, se necessário, administração intracavernosa cuidadosa de um vasoconstritor, como a **fenilefrina**. Preparações intracavernosas e transuretrais são ainda viáveis para tratar a insuficiência erétil, mas substâncias usadas por via oral, como inibidores de fosfodiesterase ativos, são atualmente os fármacos de escolha.

Inibidores da fosfodiesterase tipo V

A **sildenafila**, o primeiro inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo V (ver também Capítulos 21 e 23), foi descoberta acidentalmente como influenciador da função erétil.[8] A **tadalafila** e a **vardenafila** são semelhantes, mas a primeira age por mais tempo que a outra. Em contraste com os vasodilatadores cavernosos, os inibidores de fosfodiesterase tipo V não causam ereção independente do desejo sexual, mas aumentam a resposta erétil pelo estímulo sexual e, por isso, têm transformado o tratamento da disfunção erétil.

■ Mecanismo de aзro

A fosfodiesterase V é a isoforma que inativa o cGMP. Os nervos nitrérgicos liberam óxido nítrico (ou um nitrosotiol a ele relacionado), que se difunde nas células musculares lisas, onde ativa a guanililciclase. O aumento resultante do cGMP citoplasmático medeia a vasodilatação via ativação da proteinoquinase G (ver Capítulo 4, Figura 4.10). Consequentemente, a inibição da fosfodiesterase V potencializa o efeito, sobre o músculo liso vascular peniano, do óxido nítrico derivado do endotélio dos nervos nitrérgicos, que são ativados pelo estímulo sexual (Figura 36.6). Outros leitos vasculares são também afetados, sugerindo diversos usos possíveis, notavelmente na hipertensão pulmonar (ver Capítulo 23).

Aspectos farmacocinňticos e interaзxes de f6rmacos

As concentrações plasmáticas máximas da sildenafila ocorrem aproximadamente 30 a 120 min após doses orais e são retardadas pela

ingestão de alimentos; por isso, ela é ingerida 1 h ou mais antes da atividade sexual. É administrada em dose única, quando necessário, sendo, então, metabolizada pela CYP3A4, que é induzida por **carbamazepina**, **rifampicina** e **barbitúricos**, e inibida por **cimetidina**, antibióticos macrolídios, imidazolinas antifúngicas e alguns agentes antivirais, como o **ritonavir**. Esses fármacos podem interagir com a sildenafila em consequência disso. A tadalafila tem meia-vida mais longa que a sildenafila e, por isso, pode ser tomada muito antes da atividade sexual. Interação farmacodinâmica clinicamente importante, comum a todos os inibidores de fosfodiesterase do tipo V, ocorre com todos os nitratos orgânicos, que trabalham por meio do aumento de cGMP (ver Capítulo 21) e são, portanto, marcadamente potencializados pela sildenafila (ver Figura 36.6). Consequentemente, o uso de nitrato ao mesmo tempo, incluindo o **nicorandil**, contraindica o uso concomitante de qualquer inibidor de fosfodiesterase do tipo V.[9]

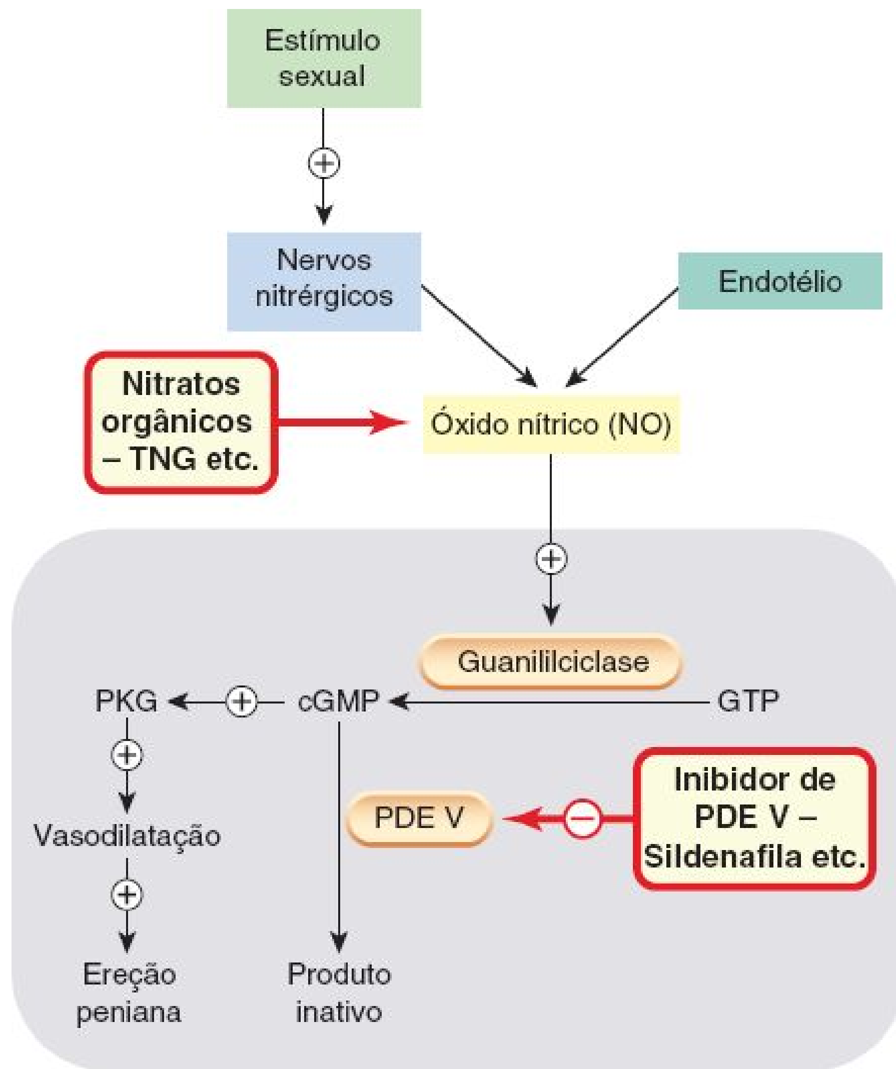


Figura 36.6 **Mecanismo dos inibidores da fosfodiesterase do tipo V (PDE V) sobre a ereção peniana e da interação dos inibidores de PDE V com outros nitratos orgânicos.** O *grande retângulo cinza* representa a célula da musculatura vascular lisa no corpo cavernoso. A estimulação sexual libera óxido nítrico (NO) dos nervos nitrérgicos, e isso ativa a guanililciclase, elevando a produção de cGMP e, portanto, ativando a proteinoquinase G (PKG), causando vasodilatação e ereção peniana. O cGMP é inativado pela PDE V, de modo que os inibidores da PDE V (p. ex., sildenafila) potencializam o NO e promovem a ereção peniana. O NO dos nitratos orgânicos, como o trinitrato de glicerila (TNG), também é potencializado, levando à vasodilatação generalizada e à hipotensão.

Efeitos adversos

Muitos dos efeitos adversos dos inibidores de fosfodiesterase tipo V são causados pela vasodilatação de outros leitos vasculares; eles incluem hipotensão, rubor e dor de cabeça. Alterações visuais são ocasionalmente descritas, e é consenso que a sildenafila tem alguma ação na fosfodiesterase VI, presente na retina e importante na visão (um processo também dependente do cGMP). Os fabricantes avisam que a sildenafila não deve ser usada em pacientes com doenças degenerativas hereditárias da retina (tais como retinite pigmentar), devido ao risco teórico de contribuir para o agravamento da doença. A vardenafila é mais seletiva para a isoenzima tipo V do que a sildenafila (Doggrell, 2005), mas é também contraindicada em pacientes com doenças hereditárias na retina.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Hormônios sexuais e seus controles

Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Dennis Francis, D., Yang, Y., 2017. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: a critical review. Environ. Int. 99, 107–119. (*Revisão de questões ambientais*)

Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., et al., 2006. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 355, 125–137. (*Redução do câncer de mama*)

Barton, M., Prossnitz, E.R., 2015. Emerging roles of GPER in diabetes and atherosclerosis. Trends Endocrinol. Metab. 26, 185–192. (*Evidência de um papel central do GPER em uma ampla variedade de processos vasculares e metabólicos*)

Behringer, R.R., 1994. The in vivo roles of Müllerian-inhibiting substance. Curr. Top. Dev. Biol. 29, 171–187. (*Conhecido como hormônio antimülleriano, AMH*)

Chen, Z., Yuhanna, I.S., Galcheva-Gargova, Z., et al., 1999. Estrogen receptor-alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. J. Clin. Invest. 103, 401–406. (*A ação vasodilatadora aguda do estrógeno pode envolver os receptores-alfa de estrógeno, localizados na membrana, em vez da via de receptores clássica intracelular*)

Gruber, C.J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., Huber, J.C., 2002. Production and actions of estrogens. N. Engl. J. Med. 346, 340–352. (*Revisão que enfoca os novos aspectos bioquímicos da ação do estrógeno – inclusive dos fitoestrógenos e dos moduladores seletivos de receptores de estrógeno –, bem como os aspectos fisiológicos e clínicos*)

McLachlan, J.A., 2016. Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. Andrology 4, 684–694. (*Revisão, incluindo mecanismos epigenéticos de efeitos adversos intergeracionais*)

Prizant, H., Gleicher, N., Sen, A., 2014. Androgen actions in the ovary: balance is key. J. Endocrinol. 222, R141–R151. (*Os andrógenos gozam de um papel importante na fertilidade feminina*)

Rhoden, E.L., Morgentaler, A., 2004. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N. Engl. J. Med. 350, 482–492. (*Revisão*)

Vogel, V., Constantino, J., Wickerman, L., et al., 2006. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 295, 2727–2741. (*O raloxifeno apresenta eficácia semelhante ao tamoxifeno, com menos efeitos trombóticos*)

Walker, H.A., Dean, T.S., Sanders, T.A.B., et al., 2001. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 beta-estradiol. Circulation 103, 258–262.

Contraceptivos

Djerassi, C., 2001. This Man's Pill: Reflections on the 50th Birthday of the Pill. Oxford University Press, New York. (*Registro de eventos científicos e autobiográficos escrito por um químico, com um profundo conhecimento sobre os esteroides, que trabalhou na "pílula" em seu começo na Syntex, no México, e que, a partir de então, continuou a refletir sobre a reprodução humana em um sentido biológico e biossocial amplo*)

Aspectos da pós-menopausa

Davis, S.R., Dinatale, I., Rivera-Woll, L., Davison, S., 2005. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. J. Endocrinol. 185, 207–222. (*Revisa a história do conhecimento da menopausa e do desenvolvimento da terapia hormonal para queixas relativas ao climatério e resume as atuais evidências de benefícios e riscos específicos do tratamento hormonal*)

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al., 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 280, 605–613. (*Estudo que mostra que a incidência de infarto do miocárdio fatal foi similar nos dois grupos, apesar das alterações favoráveis nos níveis da lipoproteína de baixa e da alta densidade transportadora de colesterol do grupo tratado com TRH. Houve aumento da incidência de tromboembolia venosa por um fator de 2,89 no grupo de tratamento ativo*)

Prague, J.K., Roberts, R.E., Comninos, A.N., 2017. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-

blind, placebo-controlled trial. Lancet 389, 1809–1820. (*Um antagonista do receptor da neurocinina 3 aliviou os sintomas de ruborização sem a necessidade de exposição a estrógenos*)

Útero

Norwitz, E.R., Robinson, J.N., Challis, J.R., 1999. The control of labor. N. Engl. J. Med. 341, 660–666. (*Revisão*)

Thornton, S., Vatish, M., Slater, D., 2001. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. Exp. Physiol. 86, 297–302. (*Revisa as razões para o uso de relaxantes uterinos no trabalho de parto prematuro, as evidências para a administração da atosibana e o papel da ocitocina, da vasopressiva e de seus receptores no início do trabalho de parto*)

Disfunção erétil

Doggrell, S.A., 2005. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin. Pharmacother. 6, 75–84. (*A vardenafila apresenta uma eficácia similar à da sildenafila. Sua única vantagem consiste em não inibir a fosfodiesterase VI, o que altera a percepção das cores, um efeito colateral raro que às vezes ocorre com a sildenafila. A tadalafila tem uma duração de ação mais longa*)

Recursos úteis na *web*

https://www.gov.uk/drug-safety-update/hormone-replacement-therapy-updated-advice. (*Uma tabela útil que quantifica o risco de câncer [de mama, do endométrio, do ovário], tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doenças coronárias em relação à idade e à duração da TRH*)

---

[1] O reconhecimento da importância da retroalimentação negativa no controle endócrino representou notável descoberta realizada em 1930 por Dorothy Price, assistente de laboratório na University of Chicago, ao experimentar os efeitos da testosterona em ratos. Ela descreveu esse princípio como "influência recíproca", que ajuda a compreender o modo como muitos hormônios reprodutivos podem, de maneira confusa, causar um efeito e o seu oposto, se administrados em doses diferentes ou durante cursos temporais distintos.

[2] Doses elevadas de andrógenos também afetam adversamente a fertilidade feminina, mas acredita-se atualmente que concentrações fisiológicas de andrógenos sejam importantes para a fertilidade da mulher (Prizant *et al.*, 2014).

[3] Doses muito diferentes são usadas para várias condições: por exemplo, 2 mg/dia para acne, 100 mg/dia para hipersexualidade e 300 mg/dia para o câncer de próstata.

[4] Isso forma a base do teste sanguíneo padrão, a determinação das concentrações plasmáticas de LH/FSH, para confirmar se a mulher está na fase de pós-menopausa.

[5] Nos anos 1970, a primeira geração de pílulas, contendo mais de 50 lg de estrógeno, revelou estar associada a risco aumentado de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar.

[6] Eclâmpsia é uma condição patológica (envolvendo, entre outros sintomas, pressão sanguínea elevada, edema e convulsões) que ocorre em mulheres grávidas. Em geral, é precedida por alterações mais leves (a pré-eclâmpsia).

[7] Em testes controlados aleatórios, uma proporção significativa dos homens cujo tratamento foi interrompido devido à disfunção erétil estava recebendo o placebo.

[8] A sildenafila foi originalmente planejada para tratar a angina, mas foram assinaladas roupas de cama salientes precocemente nos ensaios clínicos, proporcionando a oportunidade para o fármaco ser desenvolvido para uma indicação menos concorrida e mais lucrativa do que a angina.

[9] Isso é importante não somente para as pessoas que sofrem de angina e fazem uso de nitratos, como o glicerila trinitrato ou o mononitrato de isossorbida, de forma terapêutica ou profilática, e apresentam risco de hipotensão devido à doença da artéria coronária, mas também para os indivíduos assintomáticos que fazem uso recreativo de nitrito de amila (odorizadores), devido ao seu efeito na musculatura pélvica.

37 Metabolismo Ósseo

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, consideraremos primeiramente o envolvimento celular e bioquímico no processo de remodelação óssea e os vários mediadores que o regulam, e descreveremos os fármacos utilizados para o tratamento de alterações ósseas, incluindo os novos agentes.

INTRODU3ГO

Durante a vida, o esqueleto humano sofre um processo contínuo de remodelação – alguns ossos são reabsorvidos e outros se formam de maneira contínua – resultando em uma substituição completa do esqueleto a cada 10 anos. A deterioração estrutural e a diminuição da massa óssea (osteoporose) ocorrem com o avançar da idade e constituem um problema de saúde mundial. Outras condições que conduzem a mudanças patológicas tratáveis nos ossos incluem problemas na alimentação e doenças malignas. A compreensão da biologia óssea tem apresentado avanços recentes significativos que levaram a vários novos fármacos de valor.

ESTRUTURA E COMPOSI3ГO YSSEAS

O esqueleto humano consiste em 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O osso cortical é a parte externa densa e compacta, e o osso trabecular é a malha interna. O primeiro predomina nas hastes dos ossos longos; o segundo, nas vértebras, epífises dos ossos longos e cristas ilíacas. O osso trabecular, por apresentar ampla superfície, é mais ativo metabolicamente e, portanto, mais acometido por fatores que levam à perda óssea (ver adiante).

Os principais minerais nos ossos são o cálcio e os fosfatos. Mais de 99% do cálcio do corpo está no esqueleto, a maior parte como hidroxiapatita cristalina, mas também como fosfatos e carbonatos não cristalinos; juntos, eles perfazem metade da massa óssea.

As principais células ósseas são os *osteoblastos*, os *osteoclastos* e os *osteócitos*.

- Os osteoblastos são células formadoras de osso derivadas de células precursoras da medula óssea e do periósteo: eles secretam componentes importantes (particularmente o colágeno) da matriz extracelular do osso – conhecido como *osteoide*. Desempenham também um papel na ativação dos osteoclastos (Figuras 37.1 e 37.2)
- Os osteoclastos são células de reabsorção óssea multinucleadas derivadas de células precursoras da linhagem dos monócitos/macrófagos
- Os osteócitos são derivados dos osteoblastos, que, durante a formação de um novo osso, incrustam-se na matriz óssea e diferenciam-se em osteócitos. Essas células formam uma rede celular interligada que, juntamente com as fibras nervosas localizadas no tecido ósseo, influenciam a resposta à carga mecânica. Os osteócitos sentem a tensão mecânica e respondem ao desencadear remodelação óssea (ver adiante) e segregar *esclerostina*, uma glicoproteína que se liga a receptores nos osteoblastos para inibir a formação de osso (McClung, 2017)
- Outras células importantes no tecido ósseo incluem monócitos/macrófagos, linfócitos e células endoteliais

vasculares; estas produzem citocinas e outros mediadores implicados na remodelação óssea.

O osteoide é a matriz orgânica do osso, e seu principal constituinte é o colágeno. Outros componentes, como as *proteoglicanas*, a *osteocalcina* e várias fosfoproteínas, também são importantes; uma delas, a *osteonectina*, liga-se tanto ao cálcio quanto ao colágeno, unindo esses dois constituintes principais da matriz óssea.

Os cristais de fosfato de cálcio na forma de hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] são depositados no osteoide, transformando-o na matriz óssea dura.

Além da sua função estrutural, o osso desempenha papel importante na homeostasia do cálcio.

REMODELAЗГO УSSEA

Houve um progresso substancial no conhecimento sobre o processo de remodelação óssea (ver revisões por Harslof e Langdahl, 2016; Tabatabaei-Malazy, 2017).

O processo de remodelação óssea envolve:

- Atividade dos osteoblastos e osteoclastos (ver Figura 37.1)
- Ações de várias citocinas (ver Figuras 37.1 e 37.2)
- Reciclagem dos minerais ósseos – particularmente, cálcio e fosfato
- Ações de vários hormônios: o paratormônio (PTH), a família da vitamina D, os estrógenos, o hormônio de crescimento, os esteroides, a calcitonina e várias citocinas.

Dieta, fármacos e fatores físicos (exercício, sobrecarga) também afetam a remodelação. A perda óssea – de 0,5 a 1% por ano – começa por volta dos 35 a 40 anos de idade em ambos os sexos e aumenta até 10 vezes durante a menopausa, nas mulheres, ou com a castração no homem, e então, gradualmente, estabiliza-se a 1 a 3% por ano. A perda óssea durante a menopausa ocorre pelo aumento da atividade dos osteoclastos e afeta principalmente o osso trabecular; a perda óssea posterior, em ambos os

sexos, com aumento da idade, se deve à diminuição do número de osteoblastos e afeta principalmente o osso cortical.

AЗГO DE CЙLULAS E CITOCINAS

Um ciclo de remodelação inicia-se com o recrutamento de precursores de osteoclastos, seguido pela indução da diferenciação por meio das citocinas nesses osteoclastos para se tornarem osteoclastos maduros multinucleados (ver Figura 37.1). Os osteoclastos aderem a uma zona de osso trabecular, deixando no local de contato uma borda irregularmente escavada. Eles se movem pelo osso escavando depressões pela secreção de íons hidrogênio e de enzimas proteolíticas, principalmente a *catepsina K*. Esse processo gradualmente libera citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1; do inglês, *insulin-like growth factor-1*) e o fator transformador do crescimento beta (TGF-β; do inglês, *transforming growth factor*-β), que ficam "presas" no osteoide (ver Figura 37.1); estas, por sua vez, recrutam e ativam conjuntos sucessivos de osteoblastos que são estimulados a se desenvolver a partir de células precursoras e ficam aguardando o "chamado" para exercer sua função (ver Figura 37.1). Os osteoblastos invadem o local, sintetizando e secretando o osteoide, e secretando IGF-1 e TGF-β (que ficam presos no osteoide; ver anteriormente). Alguns osteoblastos tornam-se embutidos no osteoide, formando osteócitos; outros interagem com os precursores dos osteoclastos e os ativam – e retornamos ao início do ciclo.

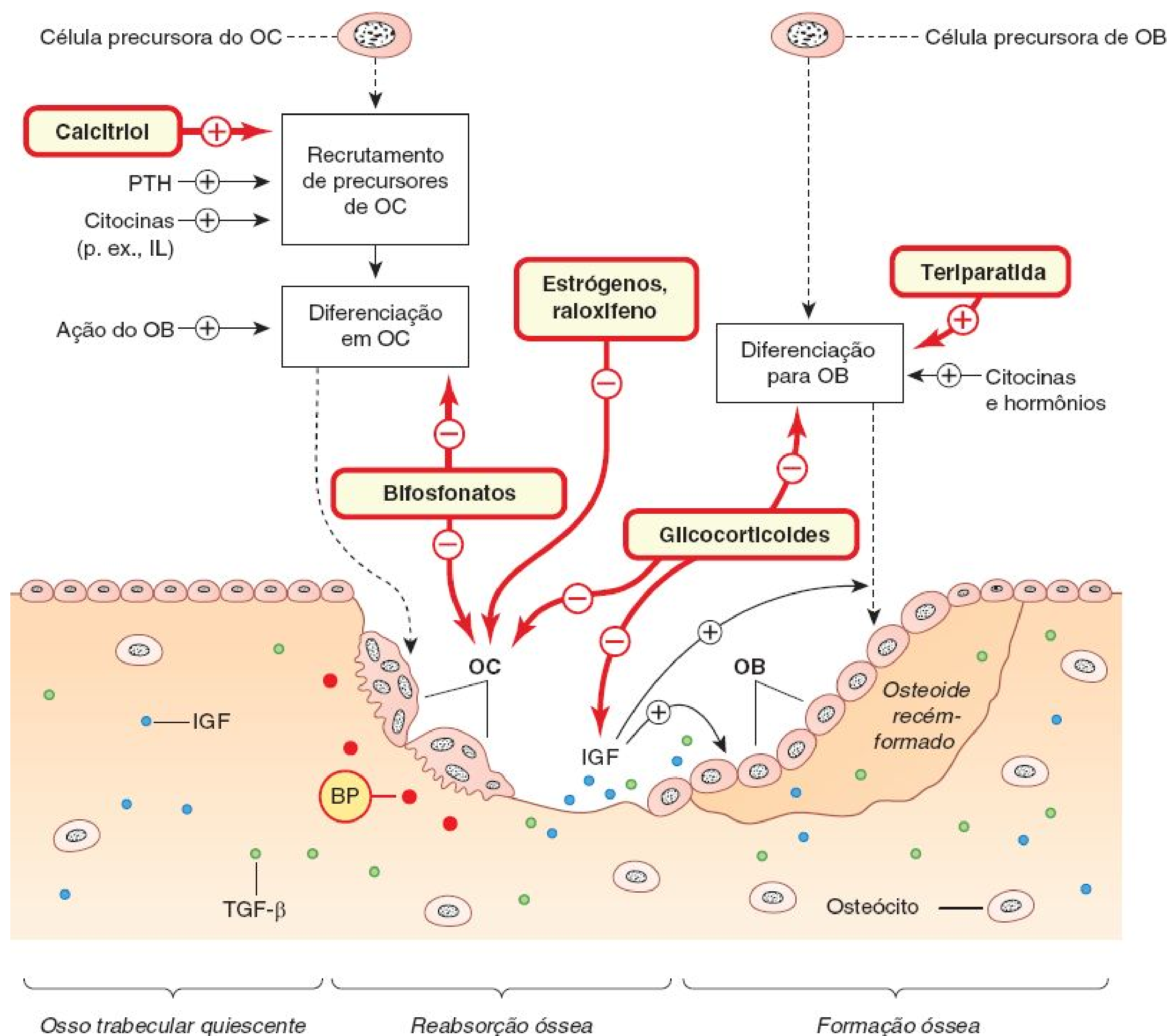


Figura 37.1 **Ciclo de remodelação óssea e ação dos hormônios, citocinas e fármacos.** *Osso trabecular quiescente:* as citocinas, como fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento transformador (TGF)-β, mostradas como pontos, estão incrustadas na matriz óssea. São mostradas a *reabsorção óssea* e a *formação óssea*. Os bifosfonatos (BP) administrados são ingeridos pelos osteoclastos (OC) quando o osso é reabsorvido (não apresentado). *IL*, interleucina; *OB*, osteoblastos; *PTH*, paratormônio.

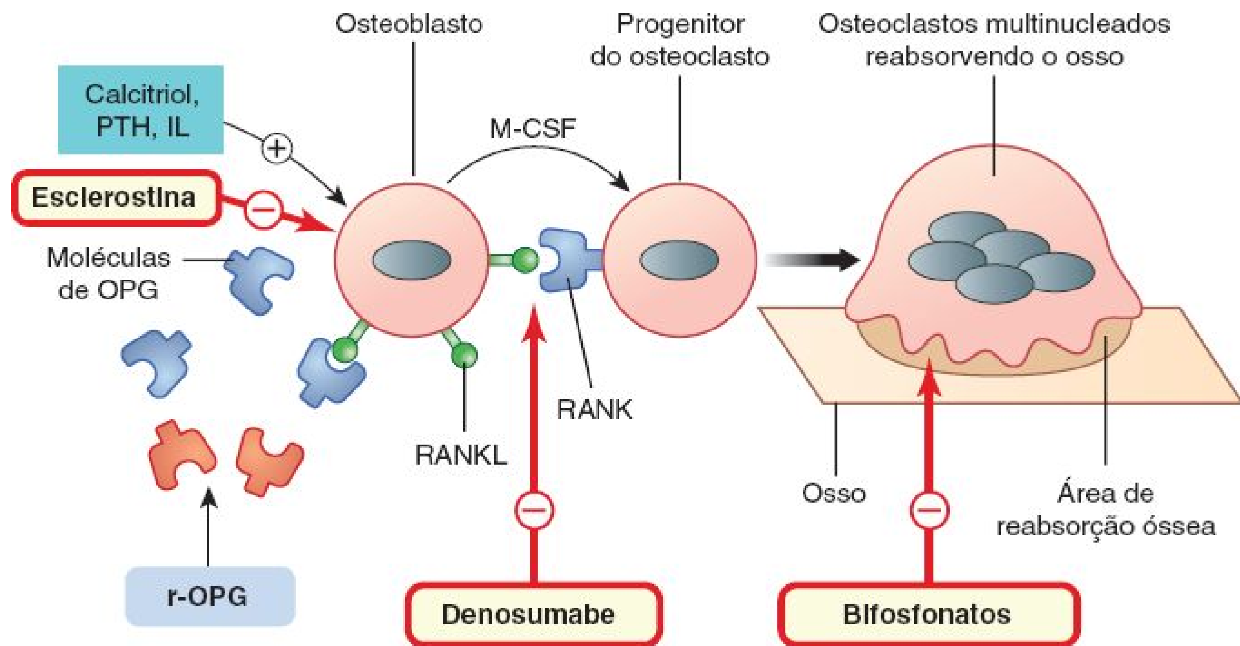


Figura 37.2 **Esquema do papel dos osteoblastos e das citocinas na diferenciação e ativação dos osteoclastos e a ação dos fármacos a esse nível.** O osteoblasto é estimulado de forma a apresentar um ligante de superfície, o ligante RANK (RANKL). O RANKL interage com um receptor no osteoclasto – um receptor de diferenciação e ativação do osteoclasto, denominado RANK (receptor ativador do fator nuclear B), que provoca a diferenciação e a ativação dos osteoclastos progenitores em osteoclastos maduros. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os anticorpos anti-RANKL (p. ex., denosumabe) ligam o RANKL e previnem a interação RANK-RANKL. A esclerostina inibe a proliferação de osteoblastos e estimula a secreção de RANKL. Os fármacos utilizados clinicamente estão em *boxes de borda vermelha*. *IL*, interleucina; *M-CSF*, fator estimulante de colônias de macrófagos; *OPG*, osteoprotegenina; *PTH*, paratormônio.

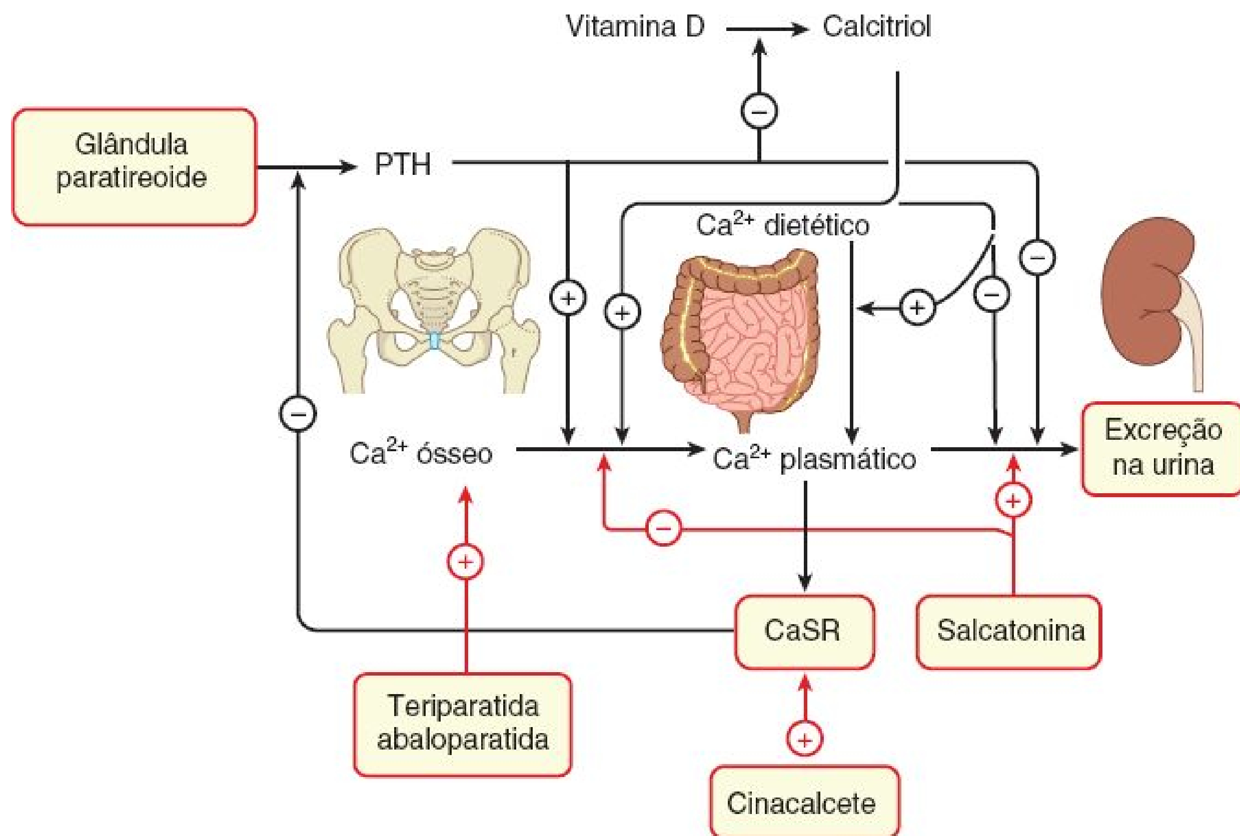


Figura 37.3 Principais fatores envolvidos na manutenção da concentração de Ca^{2+} no plasma e a ação de fármacos. O receptor de cálcio nas células da paratireoide é um receptor acoplado à proteína G. A calcitonina endógena, secretada pela tireoide, inibe a mobilização do Ca^{2+} a partir do osso e diminui a sua reabsorção nos rins, reduzindo então o Ca^{2+} sanguíneo. *CaSR*, receptor sensível ao cálcio; *PTH*, paratormônio.

Outras citocinas envolvidas na remodelação óssea, diferentes do IGF-1 e TGF-β, incluem outros membros da família do TGF-β, como as *proteínas morfogênicas ósseas* (BMP; do inglês, *bone morphogenic proteins*), várias interleucinas, vários hormônios e membros da família do fator de necrose tumoral (TNF; do inglês, *tumour necrosis factor*). Um membro dessa última família – um ligante para receptor nas células precursoras de osteoclastos – é de grande importância. Embora a terminologia biológica ainda enfrente problemas nesse caso, o receptor é denominado *RANK* (do inglês, ***r**eceptor **a**ctivator of **n**uclear factor **k**appa* β [NF-κB]), que significa ativador do receptor do fator nuclear kappa β, NF-κB sendo o principal fator de

transcrição envolvido na diferenciação e ativação dos osteoclastos. E o ligante é denominado, não surpreendentemente, RANK ligante (RANKL).

Os osteoblastos sintetizam e liberam *osteoprotegerina* (OPG), que é idêntica ao RANK e funciona como um receptor chamariz. Em um processo conjunto de neutralização dos precursores de osteoblastos e de osteoclastos, a OPG pode se ligar a RANKL[1] (criado pelas mesmas células que criam a OPG) e inibe a ligação de RANKL ao receptor funcional, RANK, no precursor de osteoclasto (ver Figura 37.2). A proporção de RANKL/OPG é crítica para a formação e atividade dos osteoclastos, e o sistema RANK, RANKL, OPG é fundamental para o processo de remodelação óssea (revisado por Boyce e Xing, 2008; Wright *et al.,* 2009). O **denosumabe** é um anticorpo dirigido contra RANKL utilizado clinicamente para tratar a osteoporose.

RECICLAGEM DOS MINERAIS YSSEOS

Os principais minerais ósseos são cálcio e fosfatos.

Metabolismo do c6lcio

A reciclagem diária dos minerais ósseos durante a remodelação envolve cerca de 700 mg de cálcio. O cálcio tem várias funções no funcionamento fisiológico. O Ca^{2+} intracelular faz parte do mecanismo de transdução de sinais de muitas células (ver Capítulo 4), assim, a concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular e no plasma, normalmente cerca de 2,5 mmol/ ℓ , necessita ser controlada com grande precisão. A concentração de Ca^{2+} é regulada por interações do PTH com variadas formas de vitamina D (Figuras 37.3 e 37.4); a calcitonina também desempenha seu papel.

A absorção do cálcio no intestino envolve a proteína ligante do Ca^{2+}, cuja síntese é regulada pelo calcitriol (ver Figura 37.3). É provável que o conteúdo total de cálcio do corpo seja regulado amplamente por esse mecanismo de absorção, porque a eliminação urinária do Ca^{2+} costuma permanecer mais ou menos constante. No entanto, com concentrações elevadas de Ca^{2+} no sangue, a eliminação urinária aumenta e, com concentrações sanguíneas baixas, a eliminação urinária pode ser reduzida

pelo PTH e pelo calcitriol, ambos acelerando a reabsorção do Ca^{2+} nos túbulos renais (ver Figura 37.3).

Metabolismo do fosfato

Os fosfatos são importantes constituintes ósseos e são também extremamente importantes na estrutura e função de todas as células do corpo. São constituintes dos ácidos nucleicos, fornecem energia na forma de ATP e controlam – por meio da fosforilação – a atividade de muitas proteínas funcionais. Também atuam como tampões intracelulares e eliminam os íons hidrogênio nos rins.

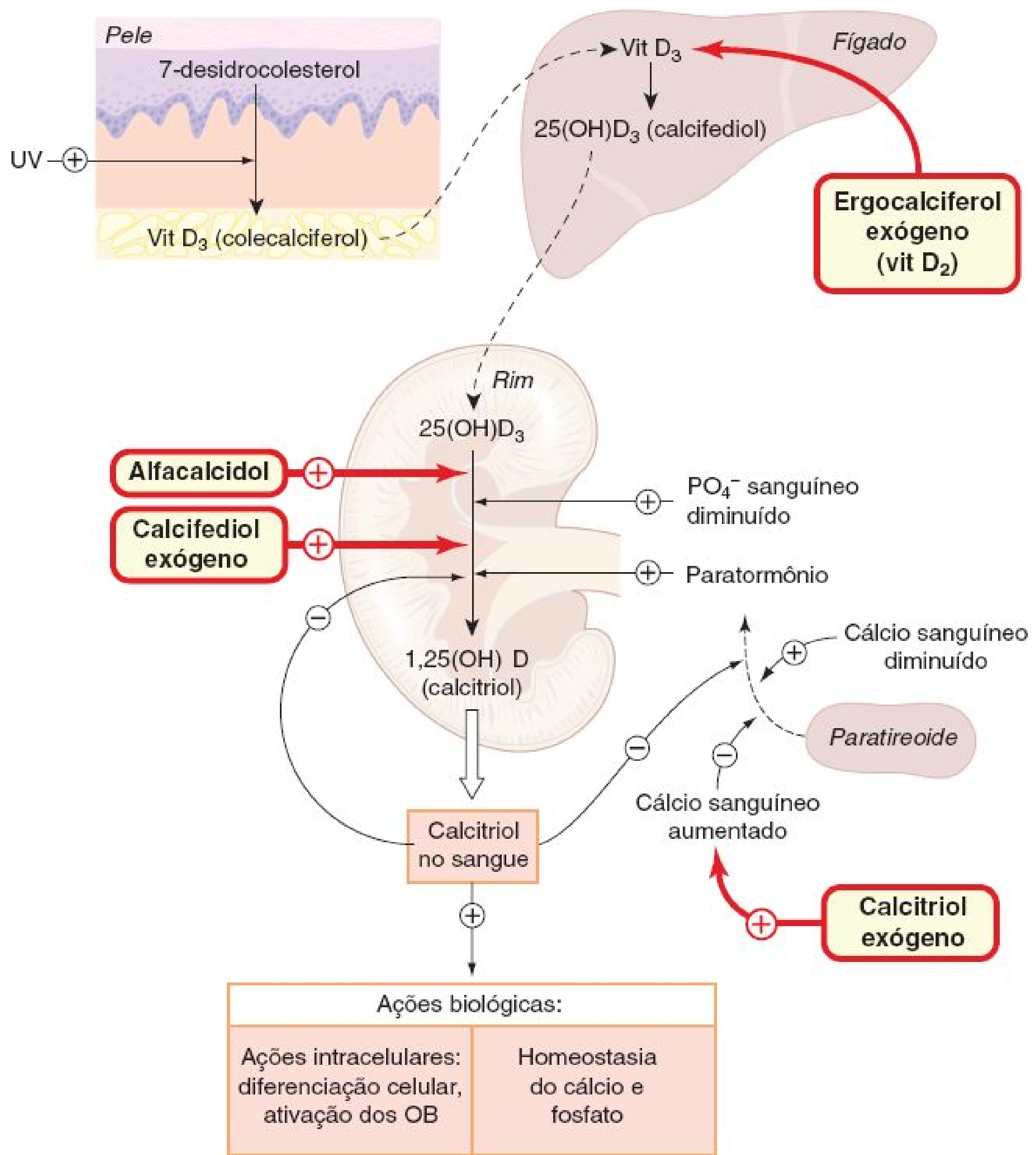


Figura 37.4 **Resumo das ações da vitamina D sobre o sistema endócrino e a ação dos fármacos.** O ergocalciferol exógeno, vitamina (vit) D_2 (formado nas plantas pela luz ultravioleta [UV]), é convertido para os metabólitos D_2 correspondentes no fígado, assim como a di-hidrotaquisterol D_2 análoga (não mostrada). O calcifediol e o calcitriol são metabólitos da vitamina D_3 e constituem os “hormônios” 25-hidroxivitamina D_3 e 1,25-di-hidroxivitamina

D_3, respectivamente. O alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol) é 25-hidroxilado para calcitriol no fígado. *OB*, osteoblasto.

A absorção de fosfato é um processo que requer energia e é regulado pelo *calcitriol*. A deposição do fosfato no osso, como hidroxiapatita, depende da concentração plasmática de PTH, que, juntamente com o calcitriol, mobiliza tanto o Ca^{2+} quanto o fosfato da matriz óssea. O fosfato é eliminado pelos rins; aqui, o PTH inibe a reabsorção e, assim, aumenta a eliminação.

HORMΦNIOS ENVOLVIDOS NO METABOLISMO E NA REMODELAЗГO DOS OSSOS

Os principais hormônios envolvidos no metabolismo e remodelação ósseos são o PTH, os membros da família da vitamina D, os estrógenos e a calcitonina. Os glicocorticoides e o hormônio da tireoide também afetam o osso.

Remodelação óssea 

- O osso é continuamente remodelado ao longo da vida. Os eventos do ciclo de remodelação são os seguintes:
  - Os osteoclastos, após serem ativados pelos osteoblastos, reabsorvem osso pela escavação de lacunas nas trabéculas ósseas. Nessas lacunas, os osteoblastos formadores de osso secretam osteoide (matriz óssea), que consiste principalmente em colágeno, mas também contém osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas e citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e o fator transformador do crescimento (TGF)-β
  - O osteoide é então mineralizado, ou seja, cristais de fosfato de cálcio complexados (hidroxiapatita) são depositados
- O metabolismo ósseo e a mineralização envolvem a ação do paratormônio, a família da vitamina D e várias citocinas (p. ex., IGF, a família do TGF-β e interleucinas). O declínio nos níveis fisiológicos de estrógeno e nos níveis terapêuticos de glicocorticoides pode resultar em reabsorção óssea não equilibrada pela formação óssea – levando à osteoporose.

Paratormϕnio

O PTH, que consiste em um polipeptídio de cadeia única com 84 aminoácidos, é um regulador fisiológico importante do metabolismo do Ca^{2+}. Ele atua no receptor tipo 1 do PTH,[2] receptores acoplados à proteína G presentes em vários tecidos, especialmente osso – em que é expresso nas membranas celulares nos osteoblastos e rim para manter a concentração de Ca^{2+} no plasma por meio da ativação de adenilciclase e fosfolipase C. Uma molécula estreitamente relacionada, conhecida como peptídio relacionado com o hormônio da paratireoide (PTHrP), contém a mesma terminação N-terminal que o PTH e pode ativar os receptores de PTH de formas globalmente similares (Harslof e Langdahl, 2016). Quando o PTH ativa o receptor de PTH tipo 1 do osteoblasto, os osteoblastos expressam RANKL, o

qual se liga ao RANK nos osteoclastos, ativando-os e aumentando a taxa de reabsorção.

O PTH mobiliza Ca^{2+} a partir do osso, promove sua reabsorção pelos rins e estimula a síntese de calcitriol, que, por sua vez, aumenta a absorção de Ca^{2+} do intestino e age em sinergia com o PTH na mobilização do Ca^{2+} ósseo (ver Figuras 37.3 e 37.4). O PTH promove a eliminação de fosfato e, assim, seu efeito final é aumentar a concentração de Ca^{2+} no plasma e reduzir a de fosfato.

Os receptores de PTH existem em duas conformações (R0 e RG). É observada duração mais curta da ativação (e efeito anabólico) com os ligantes que têm maior afinidade pela conformação RG, enquanto os ligantes que se ligam ao estado R0 têm duração de ação mais prolongada, que conduz a reabsorção óssea. Níveis sustentados de PTH mobilizam Ca^{2+} do osso e reduzem a excreção renal de Ca^{2+}. Em contraste, doses terapêuticas intermitentes de PTH estimulam a atividade osteoblástica e aumentam a formação de osso.

O paratormônio é sintetizado nas células das glândulas paratireoides e armazenado em vesículas. O principal fator controlador de sua secreção é a concentração de cálcio ionizado no plasma, com o Ca^{2+} plasmático baixo estimulando a secreção; e, se elevado, ele diminui a secreção pela ligação e ativação do receptor de superfície acoplado à proteína G sensível ao Ca^{2+} (CaSR, ver Capítulo 3 e Figura 37.3). (Para revisões, ver Stewart, 2004; Deal, 2009.) O **cinacalcete** aumenta a sensibilidade do CaSR pelo Ca^{2+} plasmático, reduzindo, desse modo, a secreção de PTH.

A **teriparatida** e a **abaloparatida** são análogos sintéticos de cadeia mais curta, clinicamente licenciados, do PTH e do PTHrP, respectivamente.

Vitamina D

A vitamina D (calciferol) consiste em um grupo de precursores lipofílicos que são convertidos no corpo em metabólitos biologicamente ativos que funcionam como hormônios verdadeiros, circulando no sangue e regulando as atividades de vários tipos celulares (Reichel *et al.*, 1989). Sua principal ação, mediada pelos receptores nucleares da superfamília de receptores

esteroides (ver Capítulo 3), é a manutenção do Ca^{2+} plasmático pelo aumento da absorção de Ca^{2+} no intestino, mobilizando o Ca^{2+} a partir do osso e diminuindo sua eliminação renal (ver Figura 37.3). Em seres humanos, há duas formas importantes de vitamina D, denominadas D_2 e D_3:

1. O *ergocalciferol* da dieta (D_2), derivado do ergosterol nas plantas.
2. O *colecalciferol* (D_3), gerado na pele a partir do 7-desidrocolesterol, pela ação da irradiação ultravioleta durante a exposição ao sol, ou formado a partir do colesterol na parede do intestino.

No fígado, o colecalciferol é convertido em *calcifediol* (25-hidroxivitamina D_3), que, por sua vez, é convertido em uma série de outros metabólitos de atividade variada nos rins, sendo o mais potente o *calcitriol* (1,25-di-hidroxivitamina D_3); ver Figura 37.4.

A síntese de calcitriol a partir do calcifediol é regulada pelo PTH e é também influenciada pela concentração de fosfato no plasma e pela concentração do próprio calcitriol por intermédio de um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) negativa (ver Figura 37.4). Os receptores para o calcitriol são onipresentes, e o calcitriol é importante no funcionamento de muitos tipos celulares.

As ações principais do calcitriol são estimular a absorção do Ca^{2+} e do fosfato no intestino e mobilizar o Ca^{2+} a partir do osso, mas ele também aumenta a reabsorção de Ca^{2+} nos túbulos renais (ver Figura 37.3). Promove a maturação dos osteoclastos e estimula a atividade destes (ver Figuras 37.1 e 37.3). Ele diminui a síntese de colágeno pelos osteoblastos. No entanto, o efeito no osso é complexo e não está limitado à mobilização de Ca^{2+}, porque na deficiência clínica de vitamina D (p. 477), na qual a mineralização do osso está prejudicada, a administração de vitamina D restaura a formação óssea. Uma explicação pode ser encontrada no fato de o calcitriol estimular a síntese de *osteocalcina*, a proteína de ligação do Ca^{2+} da matriz óssea.

Estrygenos

Os estrógenos desempenham papel importante na manutenção da integridade do tecido ósseo nas mulheres adultas, atuando nos osteoblastos e nos osteoclastos. O estrógeno inibe as citocinas que recrutam osteoclastos e que impedem a reabsorção óssea, a ação mobilizadora de Ca^{2+} do PTH. Aumenta a proliferação de osteoblastos, eleva a produção de TGF-β e de BMP e inibe a apoptose. A queda de estrógeno, como acontece fisiologicamente na menopausa, leva frequentemente à osteoporose.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico secretado pelas células "C", encontradas entre as células foliculares da tireoide (ver Capítulo 35).

A ação principal da calcitonina ocorre no osso; inibe a reabsorção óssea ao ligar-se a um receptor inibitório nos osteoclastos. Nos rins, ela reduz a reabsorção do Ca^{2+} e do fosfato nos túbulos proximais. Assim, como efeito final, tem a diminuição da concentração de Ca^{2+} plasmático (ver Figura 37.3).

A secreção é determinada principalmente pela concentração de Ca^{2+} no plasma. Um análogo da calcitonina, a **salcatonina** (calcitonina sintética de salmão), é utilizado clinicamente (ver adiante).

Outros hormϕnios

Concentrações fisiológicas de glicocorticoides são necessárias para a diferenciação dos osteoblastos. Grandes concentrações inibem a formação óssea por impedirem a diferenciação e a atividade dos osteoblastos, e podem estimular a ação dos osteoclastos – levando à osteoporose, que é uma das características da síndrome de Cushing (ver Figura 34.7) e um efeito adverso importante da administração de glicocorticoides (ver Capítulo 34).

A tiroxina estimula a ação dos osteoclastos, reduzindo a densidade óssea e liberando Ca^{2+}. A osteoporose ocorre em associação à tirotoxicose, e é importante não exceder a dosagem de tiroxina durante o tratamento do hipotireoidismo (ver Capítulo 35).

DOEN3AS YSSEAS

A redução da massa óssea com distorção da microarquitetura é denominada *osteoporose*; a redução do conteúdo mineral é denominada *osteopenia*. A densitometria óssea (DEXA; do inglês, *dual-energy X-ray absorptiometry*) e a tomografia computadorizada (TC) quantitativa são os métodos comuns no diagnóstico da gravidade da osteoporose e no monitoramento do efeito do tratamento (Riggs *et al.*, 2012). O osso osteoporótico sofre fratura facilmente após traumatismo mínimo. As causas mais comuns de osteoporose são a deficiência de estrógeno na pós-menopausa e a deterioração da homeostasia óssea relacionada com a idade. Estima-se que 50% das mulheres e 20% dos homens acima dos 50 anos de idade venham a ter uma fratura devido a osteoporose. Com o aumento da expectativa média de vida, a osteoporose alcançou proporções epidêmicas e é um problema importante de saúde pública, afetando cerca de 75 milhões de pessoas nos EUA, Japão e Europa. Outros fatores predisponentes incluem hormônios catabólicos que favorecem a proteólise, tais como a administração excessiva de tiroxina ou glicocorticoides. Outras doenças ósseas evitáveis ou tratáveis incluem *osteomalacia* e *raquitismo* (a forma infantil da osteomalacia), nas quais existe mineralização óssea deficitária provocada por déficit de vitamina D, seja decorrente de uma alimentação pobre em vitamina D e falta de luz solar ou em virtude de doenças renais que resultam em síntese reduzida do hormônio ativo calcitriol (ver Capítulo 30), e *doença de Paget*, na qual existe perturbação dos processos de reabsorção e remodelação ósseas como consequência da mutação do gene que codifica uma proteína de ligação de ubiquitina,[3] denominada sequestossomo 1 (Rea *et al.*, 2013), uma proteína envolvida na sinalização do RANK/NFκB (p. 472).

Paratormônio, vitamina D e homeostasia dos minerais ósseos



- A família da vitamina D origina hormônios verdadeiros; os precursores são convertidos em calcifediol no fígado e, a seguir, no hormônio principal, o calcitriol, nos rins
- O calcitriol eleva a concentração plasmática de Ca^{2+} pela sua mobilização a partir do osso, aumentando sua absorção no intestino e diminuindo sua eliminação pelos rins
- O PTH atua principalmente no receptor PTH tipo 1 nos osteoblastos e no rim. A estimulação intermitente dos receptores de PTH com análogos sintéticos do PTH estimula a formação de osso
- A calcitonina (secretada a partir da tireoide) reduz a reabsorção do Ca^{2+} a partir do osso pela inibição da atividade osteoclástica.

FБRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOEN3AS YSSEAS

Atualmente, dois tipos de agentes são utilizados para o tratamento da osteoporose:

1. *Fármacos antirreabsortivos*, que reduzem a perda óssea; por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERM), **denosumabe**, cálcio.
2. *Agentes anabólicos* que aumentam a formação óssea; por exemplo, PTH, **teriparatida**.

O raquitismo e a osteomalacia são tratados com preparações de vitamina D.

A doença de Paget é comum, mas apenas uma pequena porcentagem de pacientes é sintomática; se for necessário tratamento médico para sintomas como a dor óssea, cursos intermitentes de bifosfonatos como risedronato, **pamidronato** ou **zoledronato** (ácido zoledrônico) (ver adiante) podem proporcionar benefício que dura por vários anos, e são muito mais

convenientes do que injeções frequentes de **salcatonina**, anteriormente o único tratamento médico efetivo.

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos (Figura 37.5) são análogos do pirofosfato resistentes a enzimas, sendo constituintes normais dos líquidos teciduais que se acumulam no osso e têm o papel de regular a reabsorção óssea. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea, atuando principalmente nos osteoclastos. Formam complexos com o cálcio na matriz óssea e são liberados lentamente conforme o osso é reabsorvido pelos osteoclastos, que ficam assim expostos a altas concentrações locais de bifosfonatos.

■ Mecanismos de a3ro

Os bifosfonatos reduzem a taxa de remodelação óssea. Podem ser agrupados em duas classes:

1. Os compostos simples, que são muito semelhantes ao pirofosfato (p. ex., **etidronato**, **clodronato**). São incorporados aos análogos do ATP que se acumulam nos osteoclastos e promovem sua apoptose.
2. Aminobifosfonatos potentes (p. ex., **pamidronato**, **alendronato**, **risedronato**, **ibandronato**, **zoledronato**). Previnem a reabsorção óssea ao interferirem, por prenilação, na ancoragem das proteínas celulares de superfície à membrana dos osteoclastos e, desse modo, evitam a ligação dos osteoclastos ao osso (Strewler, 2005).

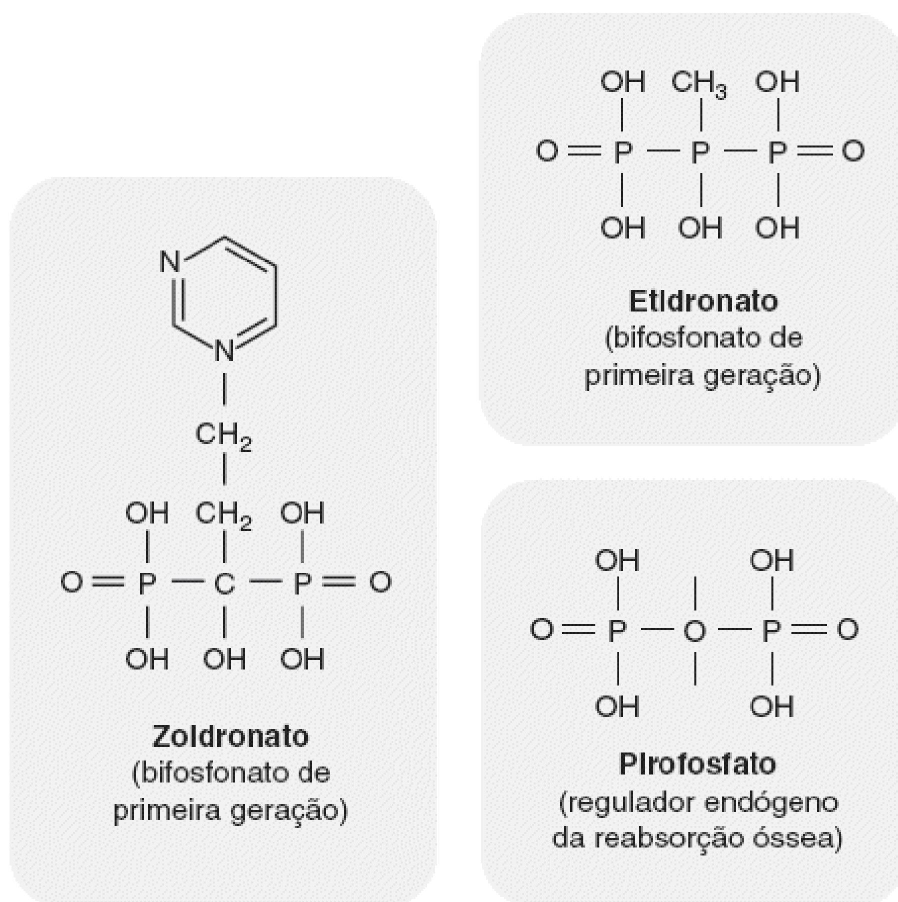


Figura 37.5 **Estrutura dos bifosfonatos.** A substituição do átomo de oxigênio no pirofosfato torna os compostos resistentes à ação de enzimas. A adição de cadeias laterais nitrogenadas altera o mecanismo de ação (ver texto) e aumenta, em muito, a potência.

■ Aspectos farmacocinéticos

Os bifosfonatos são administrados por via oral com muita água e com o estômago vazio, com o paciente sentado ou em pé e, no mínimo, 30 minutos antes do café da manhã, em virtude do risco de problemas esofágicos graves; no caso do pamidronato, ibandronato ou zoledronato, a administração é por via intravenosa. São mal absorvidos pelo intestino. Cerca de 50% dos fármacos absorvidos acumulam-se em locais de mineralização óssea, onde aderem aos cristais de hidroxiapatita, potencialmente durante meses ou anos, até que o osso ser absorvido. O fármaco livre é excretado inalterado pelos rins.

A absorção é prejudicada pelos alimentos, especialmente o leite, por isso os fármacos devem ser tomados com estômago vazio.

Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrintestinais como úlceras pépticas e esofagite (por vezes erosão esofágica ou constrição esofágica). Ocasionalmente, pode ocorrer dor nos ossos. Foram relatadas fraturas atípicas do fêmur em tratamentos de longa duração, principalmente no caso de osteoporose, e a necessidade do uso contínuo deve ser reavaliada periodicamente (p. ex., após 5 anos). Administrados por via intravenosa, alguns bifosfonatos (em particular o zoledronato) podem levar à osteonecrose (literalmente "morte do osso") da mandíbula, especialmente em pacientes com doenças malignas; é necessário um exame dentário antes do tratamento (seguido pela prescrição de um tratamento de recuperação). Após a infusão de zoledronato, administra-se um suplemento de cálcio e de vitamina D durante pelo menos 10 dias.

■ Uso clнnico

O alendronato, o ibandronato e o risedronato são administrados por via oral para a profilaxia e o tratamento da osteoporose. O etidronato é uma alternativa. O clodronato é utili-zado no caso de pacientes com doenças malignas que envolvem o osso, e o pamidronato é administrado por infusão intravenosa para o tratamento de hipercalcemia da malignidade ou para doença de Paget. O ibandronato é administrado de forma intravenosa a cada 3 a 4 semanas em pacientes com câncer de mama metastático ósseo ou a cada 3 meses para o tratamento de osteoporose pós-menopausa. O zoledronato, cuja administração é intravenosa, é utilizado no caso de malignidades avançadas envolvendo o osso, na doença de Paget e em casos selecionados de osteoporose (pós-menopausa ou em homens), quando é administrado uma vez por ano ou ainda com menor frequência (ver boxe clínico adiante).

ESTRYGENOS E COMPOSTOS RELACIONADOS

O declínio do estrógeno endógeno é fator importante na osteoporose pós-menopausa, e há evidências de que a administração de estrógenos como terapia de reposição hormonal (TRH, ver Capítulo 36) pode melhorar essa condição. Como a TRH tem ações em muitos sistemas, têm sido

desenvolvidos agentes (p. ex., **raloxifeno**, ver Capítulo 36) que mostram ações agonistas em alguns tecidos e ações antagonistas em outros. Esses agentes são denominados *moduladores seletivos de receptores de estrógenos* (SERM; do inglês, ***s**elective **e**strogen **r**eceptor **m**odulators*).

Raloxifeno

O raloxifeno é um SERM que estimula os osteoblastos e inibe os osteoclastos. Apresenta também ações agonistas no sistema cardiovascular e atividade antagonista em tecido mamário e no útero.

Bifosfonatos 

- São análogos estáveis do pirofosfato ativos por via oral, os quais são incorporados ao osso em remodelação e permanecem nesse local por meses ou anos
- São liberados quando ocorre a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, expondo os osteoclastos a seus efeitos
- Os compostos de primeira geração (p. ex., **etidronato**) atuam promovendo a apoptose dos osteoclastos
- Os compostos de segunda geração (p. ex., **risedronato**), com cadeias laterais contendo nitrogênio, são muito mais potentes e previnem a ação dos osteoclastos por meio da inibição da prenilação necessária para o ancoramento de proteínas funcionais da membrana
- Utilizados por longos períodos para tratamento da osteoporose e na doença de Paget sintomática
- Os principais efeitos adversos são os distúrbios gastrintestinais (especialmente esofágicos); um efeito adverso raro, mas grave, dos fármacos mais potentes (particularmente o **zoledronato**) é a osteonecrose da mandíbula.

Usos clínicos dos bifosfonatos 

- *Osteoporose:*
  - Prevenção "primária" de fraturas em indivíduos de alto risco (p. ex., com osteoporose estabelecida, muitos fatores de risco para osteoporose, sistemicamente tratados com glicocorticoides)
  - Prevenção "secundária" após fratura osteoporótica
  - O **alendronato** por via oral, administrado diária ou semanalmente, em conjunto com cálcio e vitamina D_3. O **risedronato** ou o **etidronato** são alternativas; o **zoledronato** é administrado anualmente ou com menos frequência por meio de infusão intravenosa; é o bifosfonato mais potente e com maior potencial para causar osteonecrose da mandíbula – um exame dentário e tratamentos dentários são pré-requisitos para o tratamento
- *Doença maligna* envolvendo o osso (p. ex., câncer de mama metastático, mieloma múltiplo):
  - Para reduzir a lesão e a dor óssea e a hipercalcemia (p. ex., **clodronato**, **ibandronato**, **zoledronato**)
- *Doença de Paget* do osso (p. ex., **risedronato**, **pamidronato**), administrados de modo intermitente conforme necessário em pacientes que estejam sintomáticos.

É bem absorvido no trato gastrintestinal e está sujeito a um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, produzindo glicuronídeos que sofrem reciclagem êntero-hepática. A biodisponibilidade é de apenas cerca de 2%. Apesar da baixa concentração plasmática, o raloxifeno está concentrado nos tecidos e é convertido em um metabólito ativo em fígado, pulmões, tecido ósseo, baço, útero e rins. Em média, a sua meia-vida é de 32 horas. É excretado principalmente nas fezes.

Os *efeitos adversos* incluem ondas de calor, cãibras nas pernas, sintomas semelhantes aos da gripe e edema periférico. Mais raramente, tromboflebite e tromboembolismo. Outros efeitos adversos raros são trombocitopenia, alterações gastrintestinais, exantemas, elevação da pressão sanguínea e

tromboembolismo arterial. O raloxifeno não é recomendado para prevenção primária de fraturas osteoporóticas, porém é uma alternativa aos bifosfonatos para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa que não toleram os bifosfonatos.

PARATORMΦNIO E TERIPARATIDA

Paradoxalmente, o PTH e fragmentos de PTH administrados em pequenas doses *estimulam* a atividade osteoblástica e *aumentam* a formação de osso, e são utilizados para tratar a osteoporose, especialmente em pacientes que estejam recebendo corticosteroides sistêmicos. O principal composto usado atualmente é a **teriparatida** – um fragmento peptídico (1-34) de PTH recombinante. Uma molécula estreitamente relacionada, a abaloparatida (consistindo nos 34 aminoácidos do peptídio humano relacionado ao PTH) foi recentemente licenciada nos EUA para mulheres pós-menopausa com osteoporose que tenham risco elevado de fraturas, ou que não possam fazer outras terapias disponíveis. Pensa-se que a maior afinidade da abaloparatida pela conformação RG do receptor PTH-1 resulte no aumento da formação de osso sem provocar reabsorção óssea (Harslof e Langdahl, 2016).

A teriparatida reverte a osteoporose por meio da estimulação da formação de um novo osso. Ela aumenta a massa óssea, a integridade estrutural e a força óssea, por elevação do número de osteoblastos e ativação daqueles osteoblastos já existentes no osso. Também reduz a apoptose dos osteoblastos.

A teriparatida é administrada subcutaneamente 1 vez/dia. Ela é bem tolerada e seus efeitos adversos graves são poucos. Podem ocorrer náuseas, vertigens, cefaleia e artralgias. Têm sido relatadas, também, hipercalcemia discreta, hipotensão ortostática transitória e cãibras nas pernas. Devido a preocupações relacionadas com a eficácia e segurança a longo prazo, a duração máxima de tratamento da teriparatida deve ser limitada a 24 meses, e não deve ser repetida.

PREPARA3XES DE VITAMINA D

Os preparados de vitamina D são utilizados no tratamento de carências de vitamina D, problemas ósseos associados à insuficiência renal

(“osteodistrofia renal”) e hipoparatireoidismo – o hipoparatireoidismo agudo é tratado com cálcio IV e preparados de vitamina D injetáveis.

O preparado principal de vitamina D, usado clinicamente, é o **ergocalciferol**. Outros preparados são o **alfacalcidol** e o **calcitriol**. Podem ser administrados por via oral e são bem absorvidos, exceto no caso de doença hepática obstrutiva (a vitamina D é lipossolúvel e os sais biliares são necessários para a absorção). O **paricalcitol**, um análogo sintético da vitamina D que apresenta menor probabilidade de causar hipercalcemia, é utilizado no tratamento e na prevenção do hiperparatireoidismo secundário que ocorre em pacientes com insuficiência renal crônica devido à hiperfosfatemia associada (Salusky, 2005).

Administrada por via oral, a vitamina D liga-se a uma globulina α específica no sangue e a vitamina D exógena persiste na gordura muitos meses após a administração. A principal via de eliminação é nas fezes.

Os usos clínicos dos preparados de vitamina D são apresentados no boxe clínico a seguir.

A ingestão excessiva de vitamina D causa hipercalcemia. Se esta persistir, especialmente na presença de concentrações altas de fosfatos, os sais de cálcio ficam depositados nos rins e na urina, provocando insuficiência renal e litíase renal.

BIOFБRMACOS

O **denosumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humano que inibe RANKL, o indicador primário para a reabsorção de osso (p. 472), e é particularmente útil quando os bifosfonatos não são apropriados. Está licenciado para utilização em homens e mulheres pós-menopausa com osteoporose que tenham risco elevado de fraturas. O denosumabe pode ser usado para a prevenção de eventos adversos relacionados com o esqueleto em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos, bem como para tratar perda óssea em pacientes que estejam fazendo terapia hormonal de ablação para câncer de mama ou de próstata. As carências em cálcio e vitamina D necessitam ser corrigidas e devem ser feitos exames dentários antes de o tratamento com denosumabe ser iniciado, a fim de reduzir os riscos de osteonecrose da mandíbula (tal como com os bifosfonatos potentes; ver boxe clínico, p. 476). É administrado em injeções subcutâneas (60 mg)

de 6 em 6 meses a mulheres na pós-menopausa e a homens com câncer de próstata com risco aumentado de osteoporose devido à ablação hormonal; ou administrado mais frequentemente (mensalmente) em pacientes com metástases nos ossos. Os efeitos adversos incluem alteração dos hábitos intestinais (diarreia ou constipação intestinal), dispneia, hipocalcemia, hipofosfatemia, infecções (respiratórias, ouvidos, celulite) ou erupções cutâneas, bem como (raramente) osteonecrose da mandíbula.

Usos clínicos da vitamina D 

- Estados de deficiência: prevenção e tratamento do *raquitismo*, *osteomalacia* e deficiência de vitamina D decorrente de *má absorção* e *doenças hepáticas* (**ergocalciferol**)
- Hipocalcemia causada por *hipoparatireoidismo* (**ergocalciferol**)
- *Osteodistrofia* da *insuficiência renal crônica*, consequência da diminuição da geração de calcitriol (**calcitriol** ou **alfacalcidol**)

  Os níveis plasmáticos de Ca^{2+} devem ser monitorados durante o tratamento com vitamina D.

CALCITONINA

A principal preparação disponível para uso clínico (ver boxe clínico) é a **salcatonina** (calcitonina sintética do salmão). A calcitonina humana sintética também está disponível. A calcitonina é administrada por injeção subcutânea ou intramuscular, e pode ocorrer efeito inflamatório restrito ao lugar da injeção. Ela pode também ser administrada por via intranasal, que é mais conveniente, mas menos eficaz. Sua meia-vida plasmática é de 4 a 12 minutos, mas sua ação continua por várias horas.

Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômito. Pode ocorrer rubor facial, assim como sensação de formigamento nas mãos e gosto desagradável na boca.

Usos clínicos de calcitonina/salcatonina 

Estes agentes são atualmente menos utilizados.

- *Hipercalcemia* (p. ex., associada à neoplasia)
- *Doença de Paget* do osso (para aliviar a dor e reduzir complicações neurológicas), mas é muito mais inconveniente que a injeção de um bifosfonato potente
- *Osteoporose* pós-menopausa e induzida por corticosteroide (com outros agentes).

SAIS DE CБLCIO

Os sais de cálcio usados terapeuticamente incluem **gliconato de cálcio** e **lactato de cálcio**, administrados oralmente. O gliconato de cálcio é também usado para injeção intravenosa no tratamento de emergência da hiperpotassemia (ver Capítulo 30); injeção intramuscular não é usada, por causar necrose local.

O **carbonato de cálcio**, um antiácido e um agente fixador de fosfatos (ver Capítulo 30), é normalmente pouco absorvido pelo intestino (o que é uma vantagem, pois efeitos no estômago e no intestino são a consequência esperada quando se trata de fármacos para redução do ácido gástrico e da absorção intestinal de fosfato), mas existe uma preocupação de que mesmo um nível sistêmico de absorção baixo possa causar calcificação arterial nos pacientes com insuficiência renal, principalmente se existir hiperfosfatemia (por vezes, o produto das concentrações de íons fosfato e cálcio é utilizado clinicamente para estimar o risco de deposição de fosfatos de cálcio insolúveis nos tecidos).

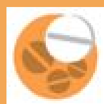
Efeitos adversos: os sais de cálcio VO podem causar distúrbios gastrintestinais. A administração por via intravenosa em tratamentos urgentes da hiperpotassemia requer cuidado, especialmente em pacientes tratados com glicosídios cardíacos, cuja toxicidade é influenciada pela concentração extracelular de íons cálcio (ver Capítulo 22).

Os usos clínicos dos sais de cálcio estão assinalados no boxe clínico.

COMPOSTOS CALCIMIMŬTICOS

Os calcimiméticos potencializam a sensibilidade do receptor sensível ao Ca^{2+} da paratireoide para a concentração do Ca^{2+}, com uma consequente diminuição na segregação da PTH e redução na concentração de Ca^{2+} sérico. Existem dois tipos de calcimiméticos:

1. Os do tipo I são agonistas e incluem vários cátions orgânicos e inorgânicos; um exemplo é o Sr^{2+}.

Usos clínicos de sais de cálcio 

- Deficiência da dieta
- Hipocalcemia causada por *hipoparatireoidismo* ou *má absorção* (intravenosa para tetania aguda)
- Carbonato de cálcio é um antiácido; é pouco absorvido e liga-se ao fosfato no intestino. Usado para tratar *hiperfosfatemia* (ver Capítulo 30)
- Prevenção e tratamento da *osteoporose* (muitas vezes com estrógenos ou modulador seletivo do receptor de estrógeno [SERM] nas mulheres, bifosfonatos, vitamina D)
- Arritmias cardíacas causadas por *hiperpotassemia* grave (intravenosa, ver Capítulo 30).

2. Os do tipo II são ativadores alostéricos (ver Capítulo 3) que ativam indiretamente o receptor. Exemplos incluem o **cinacalcete**, que é uma preparação oral usada para o tratamento de hiperparatireoidismo (ver Figura 37.3; Peacock *et al.*, 2005), e **etelcalcetida**, uma formulação injetável licenciada recentemente que tem meia-vida de eliminação mais prolongada do que o cinacalcete (Hamano *et al.*, 2017).

NOVAS TERAPIAS POTENCIAIS

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal que aumenta a formação de osso e reduz a reabsorção óssea por meio da inibição da esclerostina, que é produzida por osteoclastos (McClung, 2017). Embora o romosozumabe pareça ser mais eficaz que o alendronato na prevenção de fraturas, há questões de segurança que tornaram o progresso para o seu licenciamento mais lento.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Doenças e remodelação ósseas

Boyce, B.F., Xing, L., 2008. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch. Biochem. Biophys. 473, 139–146. (*Boa revisão sobre o papel de RANK/RANKL/OPG na formação dos osteoclastos e os fatores de transcrição envolvidos*)

Deal, C., 2009. Potential new drug targets for osteoporosis. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 5, 174–180. (*Excelente revisão; boas figuras*)

Deftos, L.J., 2005. Treatment of Paget's disease – taming the wild osteoclast. N. Engl. J. Med. 353, 872–875. (*Editorial que fala sobre a utilização do OPG e do ácido zoledrônico para a doença de Paget. Veja também o artigo de Cundy et al., no mesmo volume, pp. 918-923*)

Imai, Y., Youn, M.Y., Inoue, K., 2013. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol. Rev. 93, 481–523. (*Analisa os papéis de várias vias de sinalização mediadas por receptores nucleares na fisiologia e doença óssea*)

Khosla, S., Westendorf, J.J., Oursler, M.J., 2008. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J. Clin. Invest. 118, 421–428. (*Boa revisão; cobre o papel da sinalização Wnt e da secreção de esclerostina*)

McClung, M.R., 2017. Clinical utility of anti-sclerostin antibodies. Bone 96, 3–7. (*Descreve avanços recentes na compreensão dos fármacos, tendo a esclerostina como alvo*)

Rea, S.L., Walsh, J.P., Layfield, R., Ratajczak, T., Xu, J., 2013. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. Endocrine Rev. 34, 501–524. (*Dá destaque a avanços recentes na compreensão dos múltiplos papéis fisiopatológicos da proteína SQSTM1/p62, com particular ênfase na relação com a doença de Paget do osso*)

Reichel, H., Koeftler, H.P., Norman, A.W., 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N. Engl. J. Med. 320, 980–991. (*Clássica*)

Reid, R., 2008. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Semin. Cell Dev. Biol. 19, 5473–5478. (*Excelente revisão sobre as ações dos fármacos antirreabsortivos novos e em desenvolvimento*)

Riggs, B.L., Khosla, S., Melton, L.J., 2012. Better tools for assessing osteoporosis. J. Clin. Invest. 122, 4323–4324. (*Descreve o atual método de referência, densitometria óssea, DEXA [do inglês,* dual-energy X-ray absorptiometry*] e a tomografia computadorizada quantitativa*)

Stewart, J.F., 2004. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. N. Engl. J. Med. 351, 324–326. (*Artigo sucinto e com figuras úteis*)

Wright, H.L., McCarthy, H.S., Middleton, J., Marshall, M.J., 2009. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2, 56–64. (*Sinopse sobre as estruturas de RANK, RANKL e OPG, e a via de sinalização intracelular RANK/RANKL com uma revisão sobre doenças associadas ao seu mau funcionamento*)

Fármacos utilizados para o tratamento de doenças ósseas

Clemett, D., Spenser, C.M., 2000. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. Drugs 60, 379–411. (*Uma revisão abrangente sobre mecanismo de ação, farmacologia, aspectos farmacocinéticos, usos terapêuticos e efeitos adversos do raloxifeno*)

Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., et al., 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818–820. (*"Teste de Liberação" com 239 colaboradores. O denosumabe foi eficaz na redução do risco de fratura em mulheres com osteoporose*)

Hamano, N., Komaba, H., Fukagawa, M., 2017. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Expert Opin. Pharmacother. 18, 529–534.

Harslof, T., Langdahl, B.L., 2016. New horizons in osteoporosis therapies. Curr. Opin. Pharmacol. 28, 38–42. (*Revisão abrangente dos mecanismos e alvos dos recentes tratamentos para a osteoporose*)

Khosla, S., 2009. Increasing options for the treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818–820. (*Editorial*)

Nemeth, E.F., Heaton, W.H., Miller, M., et al., 2004. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. J. Pharmacol. Exp. Ther. 398, 627–635. (*Estudo detalhado sobre os aspectos farmacocinéticos e ação farmacológica do hidrocloreto de cinacalcete*)

Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 135–141.

Reginster, J.Y., Deroisy, R., Neuprez, A., et al., 2009. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. Curr. Osteoporos. Rep. 7, 96–102. (*Salienta que, em estudos de 5 anos, esse fármaco se mostrou eficaz tanto na redução da reabsorção óssea quanto na estimulação da formação óssea, e possui uma relação entre risco e benefício positiva*)

Rogers, M.J., 2003. New insights into the mechanisms of action of the bisphosphonates. Curr. Pharm. Des. 9, 2643–2658. (*Cobre os diferentes me-canismos de ação tanto dos bifosfonatos simples quanto dos nitrogenados*)

Salusky, I.B., 2005. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? Pediatr. Nephrol. 20, 393–398.

Strewler, G.J., 2005. Decimal point – osteoporosis therapy at the 10-year mark. N. Engl. J. Med. 350, 1172–1174. (*Artigo objetivo com foco principal sobre os bifosfonatos*)

Tabatabaei-Malazy, O., Salari, P., Khashayar, P., LarijanI, B., 2017. New horizons in treatment of osteoporosis. Daru 25, 2. (*Revisão abrangente de desenvolvimentos recentes na terapia farmacológica*)

[1] RANKL é também às vezes confundido com o termo *ligante de OPG*.

[2] O receptor tipo 1 é o principal; o receptor de PTH tipo 2 é também um receptor acoplado à proteína G abrangente transmembrana, expresso em uma série de tecidos, incluindo sistema nervoso central, pâncreas, testículos e placenta. Suas funções não estão tão bem compreendidas.

[3] A ubiquitina (ver Capítulo 6) é uma pequena proteína reguladora presente em quase todas as células do corpo ("ubíqua"). Dirige as proteínas para compartimentos celulares, incluindo o proteossomo, que destrói e recicla proteínas. As proteínas de ligação à ubiquitina interagem com alvos de ubiquitina e regulam diversos processos biológicos, incluindo endocitose, transdução de sinal, transcrição e reparação de DNA.

SEÇÃO 4 • SISTEMA NERVOSO

38 Transmissão Química e Ação de Fármacos no Sistema Nervoso Central

CONSIDERA3XES GERAIS

A função cerebral, se considerada isoladamente, é a parte mais importante da fisiologia que define a diferença entre os seres humanos e as outras espécies. As alterações da função cerebral, sejam primárias ou secundárias às disfunções de outros sistemas, são uma importante preocupação da sociedade humana e um campo no qual a intervenção farmacológica desempenha um papel-chave. Neste capítulo, introduzimos alguns dos princípios básicos da neurofarmacologia que fundamentam muito do material em outros capítulos que descrevem a ação dos fármacos no sistema nervoso central.

INTRODU3ГO

Há dois motivos pelos quais a compreensão da ação dos fármacos no sistema nervoso central (SNC) representa problema particularmente desafiador. O primeiro é que os fármacos que atuam centralmente são de especial significância para a humanidade. Eles não são apenas da maior importância terapêutica,[1] mas são também os fármacos que os seres humanos mais comumente autoadministram por motivos não médicos (p. ex., álcool, chá e café, nicotina, maconha [*Cannabis*], MDMA (*ecstasy*), opioides, cocaína, anfetaminas etc.). O segundo motivo é o fato de o SNC ser funcionalmente muito mais complexo do que qualquer outro sistema no corpo (também unicamente protegido por uma barreira hematencefálica), e isso torna a compreensão dos efeitos dos fármacos muito mais difícil. A relação entre o

comportamento das células individualmente e o do órgão como um todo é muito menos direta no cérebro do que em outros órgãos. Atualmente, o vínculo entre a ação de um fármaco, em níveis bioquímico e celular, e seus efeitos na função cerebral permanece, em sua maior parte, misterioso. O mapeamento funcional do cérebro está começando a mostrar as relações entre a atividade cerebral em regiões específicas e a função mental, e essa ferramenta está sendo cada vez mais utilizada para experimentar os efeitos dos fármacos. Apesar do progresso sustentado na compreensão dos efeitos celulares e bioquímicos produzidos pelos fármacos de ação central e do aumento do uso do mapeamento cerebral para estudar a função cerebral e os efeitos dos fármacos, o abismo entre nossa compreensão da ação do fármaco em nível celular e em níveis funcional e comportamental mantém-se, na maior parte das vezes, muito amplo.

Algumas bases foram, no entanto, estabelecidas, algumas mais firmemente que outras. Assim, está bem esclarecida a relação entre as vias dopaminérgicas no sistema extrapiramidal e os efeitos dos fármacos para aliviar ou exacerbar os sintomas da doença de Parkinson (ver Capítulo 41). Muitos fármacos que atuam no SNC são usados para tratar alterações psiquiátricas definidas de acordo com sua sintomatologia, e não com base nos fatores causais ou nos sinais e investigações clínicas. É provável que o que é chamado de "esquizofrenia" ou "depressão", com base nos sintomas particulares, consista em várias alterações distintas causadas por diferentes mecanismos e que respondem aos fármacos de maneiras distintas. Mais ainda, em distúrbios como esquizofrenia e depressão, os déficits cognitivos induzidos pela doença podem contribuir para os sintomas comportamentais, e, na dor crônica, o estado afetivo (humor) dos portadores pode ser alterado e exacerbado pelo quadro de dor. Muito esforço está sendo despendido para apontar a base biológica das alterações psiquiátricas – passo necessário para melhorar o desenho de melhores fármacos para uso clínico, porém a tarefa é amedrontadora e o progresso é lento.

Neste capítulo, delineamos os princípios gerais que governam a ação dos fármacos no SNC. A maioria dos fármacos neuroativos atua interferindo nos sinais químicos subjacentes à função cerebral, e os próximos dois capítulos discutem os principais sistemas transmissores do SNC e as maneiras pelas quais os fármacos os afetam. No Capítulo 41, focalizamos as doenças

neurodegenerativas, e os capítulos seguintes desta seção tratam das principais classes de fármacos neuroativos atualmente em uso.

Informações adicionais encontram-se nos livros-textos de neurobiologia e neurofarmacologia, tais como o de Iversen *et al.* (2009), Kandel *et al.* (2013) e Nestler *et al.* (2015).

SINALIZA3ГO QUHMICA NO SISTEMA NERVOSO

O cérebro (como qualquer outro órgão do corpo) é basicamente uma máquina química; ele controla as principais funções de um animal superior em escalas de tempo que variam de milissegundos (p. ex., devolver um saque de 160 km/h em um jogo de tênis) até anos (p. ex., lembrar como se anda de bicicleta).[2] Os mecanismos de sinalização química cobrem uma faixa dinâmica correspondentemente ampla, como resumido, de maneira muito geral, na Figura 38.1. Atualmente, compreende-se muito sobre os efeitos dos fármacos nos eventos da extremidade distal do espectro – transmissão sináptica e neuromodulação –, porém muito menos sobre os processos adaptativos a longo prazo, embora esteja bastante evidente que estes últimos são de grande importância nas alterações neurológicas e psiquiátricas suscetíveis a tratamento medicamentoso.

O conceito original da neurotransmissão concebia uma substância liberada pelo neurônio que atua rápida e brevemente e a curta distância da membrana do neurônio (pós-sináptico) adjacente, causando excitação ou inibição. Os princípios delineados no Capítulo 13 aplicam-se tanto ao SNC quanto ao periférico. Atualmente, está esclarecido que os mediadores químicos no cérebro podem produzir efeitos de curta e de longa duração; que eles podem atuar de maneira muito difusa, em distância considerável do local de liberação (p. ex., GABA que atua nos receptores extrassinápticos $GABA_A$, ver Capítulo 39); e que também podem produzir outros efeitos diversos, por exemplo, na síntese do transmissor, na expressão dos receptores do neurotransmissor e na morfologia neuronal, além de afetarem a condução iônica da membrana celular pós-sináptica. O termo *neuromodulador* é frequentemente utilizado para se referir a determinado mediador cujas ações não se adaptam ao conceito original de neurotransmissor. O termo não está claramente definido e cobre não apenas os mediadores neuropeptídicos de ação difusa, como também mediadores,

tais como o óxido nítrico (NO, ver Capítulo 21) e os metabólitos do ácido araquidônico (ver Capítulo 18), que não são armazenados e liberados como os neurotransmissores convencionais e podem vir de células não neuronais, particularmente da glia, bem como de neurônios. Em geral, a *neuromodulação* relaciona-se com a plasticidade sináptica, incluindo os eventos fisiológicos a curto prazo, tais como a regulação da liberação do transmissor pré-sináptico ou da excitabilidade pós-sináptica. Os efeitos *neurotróficos* a longo prazo estão envolvidos na regulação do crescimento e da morfologia dos neurônios, bem como em suas propriedades funcionais. A Tabela 38.1 resume os tipos de mediadores químicos que operam no SNC.

Escala de tempo	Processo	Mediadores químicos	Mecanismos moleculares
ms	Condução do impulso	Nenhum	Canais iônicos controlados por voltagem (ver Capítulo 4)
	Liberação do transmissor	$[Ca^{2+}]_i$	Exocitose (ver Capítulo 4)
	Transmissão sináptica rápida	Transmissores rápidos (p. ex., glutamato, GABA, ACh)	Canais iônicos controlados por ligante (ver Capítulo 3)
s	Transmissão sináptica lenta	Transmissores lentos (p. ex., monoaminas, peptídios, ACh)	Receptores acoplados à proteína G (Capítulo 3) ligados aos canais iônicos, $[Ca^{2+}]_i$, segundo mensageiros Guanilato ciclase solúvel (ver Capítulo 21)
	Neuromodulação	Transmissores lentos + outros (p. ex., NO, metabólitos do ácido araquidônico)	
min	Plasticidade sináptica		
h	Efeitos farmacológicos retardados	Muitos fármacos neuroativos (p. ex., antidepressivos, ver Capítulo 48)	Supra e infrarregulação dos receptores Expressão gênica alterada?
	Tolerância farmacológica	Muitos fármacos neuroativos (ver Capítulo 50) (p. ex., opioides, benzodiazepínicos)	
dia	Remodelação estrutural	Quimiocinas Citocinas Fatores de crescimento Moléculas de adesão? Esteroides?	Receptores ligados a quinases que controlam a expressão do gene
mês/ano	Degeneração, regeneração e reparo (muito limitado no SNC)		

Figura 38.1 Sinalização química no sistema nervoso. O conhecimento dos mediadores e dos mecanismos torna-se mais esparso à medida que se passa dos eventos rápidos da transmissão sináptica para os mais lentos, envolvendo remodelação e alterações da expressão dos genes. *ACh*, acetilcolina; *SNC*, sistema nervoso central; *NO*, óxido nítrico.

As células gliais, particularmente os astrócitos, que são as principais células não neuronais no SNC, excedendo em número os neurônios em 10 para 1, também desempenham importante papel sinalizador. Se antes eram consideradas principalmente como células de manutenção, cuja função era meramente cuidar dos neurônios exigentes, hoje elas estão cada vez mais sendo vistas como "neurônios inexcitáveis", desempenhando relevante papel na comunicação (Matsas e Tsacopolous, 2013; Vasile *et al.*, 2017), embora em escala de tempo mais lenta que a da comunicação neuronal. Essas células expressam determinada gama de receptores e transportadores e também liberam ampla variedade de mediadores, incluindo glutamato, D-serina, ATP, mediadores lipídicos e fatores de crescimento. Elas respondem a sinais químicos dos neurônios e também dos astrócitos vizinhos e das células microgliais (as equivalentes aos macrófagos no SNC, que funcionam de modo muito parecido com as células inflamatórias nos tecidos periféricos). O acoplamento elétrico entre os astrócitos faz com que eles respondam em conjunto com uma região cerebral em particular, controlando, assim, o ambiente químico no qual os neurônios operam. Embora não conduzam potenciais de ação e não enviem sinais para outras partes do corpo, os astrócitos são, em outros aspectos, muito similares aos neurônios e desempenham papel crucial na comunicação dentro do cérebro. Trata-se de uma área de investigação e desenvolvimento de fármacos em rápida expansão, para se observar mais de perto.

Tabela 38.1 Tipos de mediadores químicos no sistema nervoso central.

Tipo de mediador[a]	Exemplos	Alvos	Função principal
Mediadores convencionais de pequenas moléculas	Glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina etc.	Canais iônicos controlados por voltagem Receptores acoplados à proteína G	Neurotransmissão sináptica rápida e lenta Neuromodulação
Neuropeptídios	Substância P, neuropeptídio Y, endorfinas, orexinas,	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação

	fator de liberação de corticotrofina etc.		
Mediadores lipídicos	Prostaglandinas, endocanabinoides	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação
Mediadores “gasosos”	Óxido nítrico, monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio etc.	Guanilato ciclase	Neuromodulação
Neurotrofinas, citocinas	Fator de crescimento neuronal, fator neurotrópico derivado do cérebro, interleucina-1	Receptores ligados à quinase	Crescimento neuronal, sobrevivência e plasticidade funcional
Esteroides	Andrógenos, estrógenos	Receptores nucleares e receptores de membrana	Plasticidade funcional

[a]A maior parte da farmacologia do SNC tem se centrado nos mediadores de pequenas moléculas e, menos comumente, nos neuropeptídios. Outros tipos de mediadores estão sendo estudados para fins terapêuticos.

Transmissão química no sistema nervoso central 

- Os processos básicos da transmissão sináptica no SNC são essencialmente similares aos que operam na periferia (ver Capítulo 13)
- As células gliais, particularmente os astrócitos, participam de modo ativo da sinalização química, funcionando essencialmente como "neurônios inexcitáveis"
- Os termos *neurotransmissor*, *neuromodulador* e *fator neurotrófico* referem-se a mediadores químicos que operam em diferentes escalas de tempo. Em geral:
  - Os *neurotransmissores* são liberados pelos terminais pré-sinápticos e produzem respostas excitatórias ou inibitórias rápidas nos neurônios pós-sinápticos
  - Os neurotransmissores rápidos (p. ex., glutamato, GABA) operam por meio de canais iônicos por voltagem
  - Os neurotransmissores lentos e os neuromoduladores (p. ex., dopamina, neuropeptídios, prostanoides) operam principalmente por intermédio dos receptores acoplados à proteína G
  - Os *neuromoduladores* são liberados pelos neurônios e pelos astrócitos e produzem respostas pré ou pós-sinápticas mais lentas
  - Os *fatores neurotróficos* são liberados principalmente por células não neuronais e agem sobre receptores acoplados à tirosinoquinase, os quais regulam a expressão gênica e controlam o crescimento neuronal e as características fenotípicas
- O mesmo agente (p. ex., glutamato, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina) pode agir tanto por meio dos canais controlados por voltagem quanto dos receptores acoplados à proteína G e funcionar como neurotransmissor e também como neuromodulador
- Muitos mediadores químicos, incluindo o glutamato, o NO e os metabólitos do ácido araquidônico, são produzidos tanto pela glia quanto pelos neurônios
- Muitos mediadores (p. ex., citocinas, quimiocinas, fatores do crescimento e esteroides) controlam alterações a longo prazo no cérebro (p. ex., plasticidade

sináptica e remodelamento), principalmente afetando a transcrição do gene.

ALVOS PARA A AЗΓO DOS FБRMACOS

▼ Para recapitular o que foi discutido nos Capítulos 2 e 3, os fármacos neuroativos atuam principalmente em um dos quatro tipos de proteínas-alvo, especificamente os canais iônicos, os receptores, as enzimas e as proteínas transportadoras. Das quatro principais famílias de receptores – receptores inotrópicos, receptores acoplados à proteína G, receptores ligados a quinases e receptores nucleares –, os fármacos neuroativos atuais têm como alvo principalmente as duas primeiras.

Nas últimas três décadas, o conhecimento sobre esses alvos no SNC se acumulou depressa, particularmente como se segue:

- Assim como aconteceu com 40 ou mais pequenas moléculas e mediadores peptídicos, tornou-se evidente a importância de outros mediadores “não clássicos” – NO, eicosanoides, fatores de crescimento etc.
- Revelou-se uma diversidade molecular considerável de moléculas de receptores e de canais iônicos (ver Capítulo 3)
- Os receptores e canais são expressos em vários subtipos, e muitos apresentam locais para modulação alostérica e existem em múltiplos complexos heteroméricos, todos os quais contribuem para a diversidade de alvos dos fármacos. Na maior parte dos casos, só agora se começou a descobrir o que significa essa diversidade em um nível funcional. A diversidade molecular de tais alvos cria a possibilidade de desenvolvimento de novos fármacos com uma seletividade de ação melhorada, por exemplo, interagindo com um tipo de receptor $GABA_A$ sem afetar os outros (ver Capítulo 45). Essas novas descobertas apresentam um grande potencial, mas ainda desconhecido, em

termos de melhoria dos fármacos para doenças neurológicas e psiquiátricas.

O conhecimento de neurobiologia da epilepsia, da esquizofrenia e da doença depressiva está aumentando e, felizmente, isso resultará em novas estratégias para tratar essas patologias incapacitantes. A fisiopatologia e as causas genéticas da neurodegeneração estão começando a ser compreendidas (ver Capítulo 41), conduzindo a terapias genéticas há muito esperadas para os distúrbios do SNC. Neste sentido, a **nusinersena**, um oligonucleotídio antissenso que corrige o defeito genético que causa atrofia muscular espinal, foi recentemente aprovada para utilização clínica.

AЗГO DE FБRMACOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Conforme já salientado, os mecanismos celular e molecular subjacentes à ação dos fármacos no SNC e periférico têm muito em comum. No entanto, é problemático compreender de que forma os fármacos alteram a função cerebral. Uma das dificuldades é a complexidade das interconexões neuronais no cérebro – a rede neuronal. A Figura 38.2 ilustra, de maneira esquemática, os tipos de interconexões que existem tipicamente para, digamos, um neurônio adrenérgico no *locus coeruleus* (ver Capítulo 40), mostrado como **neurônio 1**no diagrama, liberando o **transmissor***a* no seu terminal. A liberação de *a* afeta o **neurônio 2** (que libera o **transmissor***b*) e também afeta o neurônio 1 por retroalimentação (*feedback*) direta e, indiretamente, por afetar os impulsos pré-sinápticos que chegam ao neurônio 1. O padrão de descarga do neurônio 2 também afeta o sistema parcialmente por meio das conexões interneuronais (**neurônio 3**, liberando o **transmissor***c*). Até mesmo nesse nível grosseiro e extremamente simplificado, os efeitos sobre o sistema do bloqueio ou do reforço na liberação ou nas ações de um dos transmissores são difíceis de serem previstos e dependerão sobretudo da força relativa das várias conexões sinápticas excitatórias e inibitórias e dos impulsos externos (*x* e *y* no diagrama). Adicionada a essa complexidade está a influência das células gliais, mencionadas anteriormente.

Um fator adicional importante de complicação é que uma faixa de respostas adaptativas secundárias é geralmente colocada em ação por qualquer perturbação do sistema induzida pelo fármaco. Tipicamente, o

aumento na liberação do transmissor, ou interferência na captação dele, é contrabalançado pela inibição da síntese do transmissor, pelo reforço na expressão do transportador ou pela diminuição da expressão do receptor. Essas alterações, que envolvem alteração da expressão do gene, geralmente, levam tempo (horas, dias ou semanas) para se desenvolverem e não estão evidentes nas experiências farmacológicas agudas.

Em uma situação clínica, com frequência, os efeitos de fármacos psicotrópicos demoram semanas para se desenvolverem, então é provável que reflitam respostas adaptativas e mudanças na percepção lentamente desenvolvidas em vez dos efeitos farmacodinâmicos imediatos do fármaco. Essa situação encontra-se mais bem documentada para os fármacos antipsicóticos e antidepressivos (ver Capítulos 47 e 48). O desenvolvimento da dependência de opioides, benzodiazepínicos e psicoestimulantes é igualmente gradual no início (ver Capítulo 50). Assim, é necessário levar em conta não apenas a interação primária do fármaco com seu alvo, mas também a resposta secundária a longo prazo do cérebro a esse efeito primário; frequentemente, é essa resposta secundária, e não o efeito primário, que leva ao benefício clínico.

BARREIRA HEMATENCEFÁLICA

▼ Fator importante na farmacologia do SNC é a barreira hematencefálica (ver Capítulo 9), cuja penetração requer que as moléculas atravessem as células endoteliais vasculares em vez de passar entre elas. A inflamação pode perturbar a integridade da barreira hematencefálica, permitindo que fármacos anteriormente impermeáveis, como a **penicilina**, a atravessem. Em geral, apenas as pequenas moléculas não polares podem difundir-se passivamente através das membranas celulares. Alguns fármacos neuroativos penetram dessa maneira na barreira hematencefálica, porém muitos o fazem por meio de transportadores que facilitam a entrada no cérebro ou a diminuem, bombeando o composto do interior da célula endotelial de volta para a corrente sanguínea. Fármacos que

conseguem penetrar dessa maneira incluem a **levodopa** (ver Capítulo 41), o **valproato** (ver Capítulo 46) e vários sedativos antagonistas da histamina (ver Capítulo 18). A extrusão ativa de fármacos do cérebro ocorre por meio da glico-proteína P, um transportador de efluxo de fármacos regulado pelo ATP, e de proteínas transportadoras relacionadas (ver Capítulo 9). Muitos fármacos antibacterianos e anticancerígenos não penetram no cérebro, enquanto alguns fármacos que atuam no SNC – incluindo opioides, antidepressivos, antipsicóticos e antiepilépticos – são liberados ativamente pelo cérebro (Linnet e Ejsing, 2008). É importante considerar a variação da atividade dos transportadores de efluxo entre pacientes (ver Capítulos 9 e 12).

Ação dos fármacos no sistema nervoso central 

- Os tipos básicos de alvos dos fármacos (canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas transportadoras) descritos no Capítulo 3 aplicam-se ao sistema nervoso central da mesma forma que em outros lugares
- A maioria desses alvos ocorre em várias isoformas moleculares diversas, originando diferenças na função e na farmacologia
- Muitos dos fármacos neuroativos atualmente disponíveis são relativamente inespecíficos, afetando vários alvos diferentes, sendo os principais os receptores, os canais iônicos e os transportadores
- A relação entre o perfil farmacológico e o efeito terapêutico dos fármacos neuroativos é, com frequência, obscura
- As respostas secundárias à interação primária do fármaco com seu alvo, de desenvolvimento lento, são frequentemente importantes (p. ex., a eficácia retardada dos fármacos antidepressivos e a tolerância e a dependência aos opiáceos).

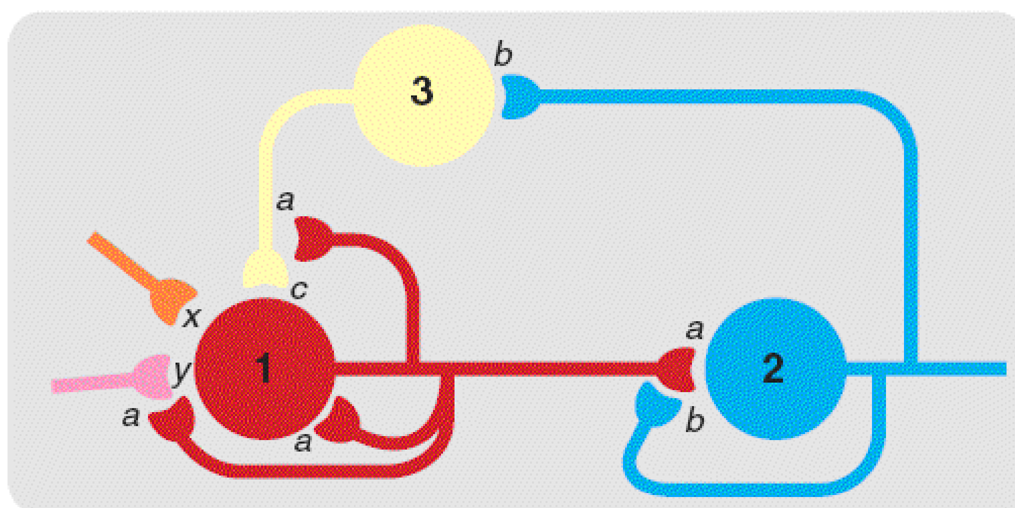


Figura 38.2 **Esquema simplificado das interconexões neuronais no sistema nervoso central.** Os neurônios *1*, *2* e *3* são mostrados liberando os transmissores *a*, *b* e *c*, respectivamente, que podem ser excitatórios ou inibitórios. Botões do neurônio *1* terminam no neurônio *2*, mas também no próprio neurônio 1, e nos terminais pré-sinápticos dos outros neurônios que fazem conexões sinápticas com o neurônio *1*. O neurônio 2 também retroalimenta o neurônio *1* por intermédio do interneurônio *3*. Os transmissores (*x* e *y*) liberados pelos outros neurônios também atuam no neurônio *1*. Mesmo com essa simples rede, os efeitos da interferência induzida pelo fármaco nos sistemas transmissores específicos podem ser difíceis de prever.

Tabela 38.2 **Classificação geral dos fármacos que atuam no sistema nervoso central.**

Classe	Definição	Exemplos	Capítulo
Agentes anestésicos gerais	Fármacos utilizados para produzir anestesia geral	Isoflurano, desflurano, propofol, etomidato	42
Fármacos analgésicos	Fármacos utilizados clinicamente para o controle da dor	Opioides Dor neuropática – carbamazepina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina	43
Ansiolíticos e sedativos	Fármacos que reduzem	Benzodiazepinas (p. ex.,	45

	a ansiedade e causam sono	diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, clonazepam)	
Fármacos antiepilépticos Sinônimo: anticonvulsivantes	Fármacos utilizados para reduzir convulsões	Carbamazepina, valproato, lamotrigina	46
Fármacos antipsicóticos Sinônimo: fármacos antiesquizofrênicos	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da esquizofrenia	Clozapina, haloperidol, risperidona	47
Fármacos antidepressivos	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da depressão	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase	48
Estimulantes psicomotores Sinônimo: psicoestimulantes	Fármacos que promovem vigília e euforia	Anfetamina, cocaína, metilfenidato, cafeína	49
Fármacos psicomiméticos Sinônimo: alucinógenos	Fármacos que causam alterações na percepção (principalmente alucinações visuais) e no comportamento, de modos que não possam ser caracterizados como efeitos sedativos ou estimulantes	Dietilamida do ácido lisérgico, mescalina, MDMA (*ecstasy*)	49
Fármacos que melhoram a cognição Sinônimo: fármacos nootrópicos	Fármacos que melhoram a memória e o desempenho cognitivo	Inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina, rivastigmina	41

	Antagonistas do receptor de NMDA: memantina Outros: piracetam, modafinila	39

NMDA, *N*-metlL-D-aspartato.

CLASSIFICAЗГO DOS FБRMACOS PSICOTRYPICOS

Os fármacos psicotrópicos são definidos como aqueles que afetam o humor e o comportamento. Uma vez que esses índices da função cerebral são difíceis de serem definidos e medidos, não há base consistente para classificar os fármacos psicotrópicos. Em vez disso, é encontrada uma mistura confusa de termos relacionados com a estrutura química (*benzodiazepínicos*, *butirofenonas* etc.), com o alvo bioquímico (*inibidores da monoamina oxidase*, *inibidores da recaptação de serotonina* etc.), com o efeito comportamental (*alucinógenos*, *estimulantes psicomotores*) ou com o uso clínico (*antidepressivos*, *agentes antipsicóticos*, *fármacos anticonvulsivos* etc.), juntamente com várias categorias francamente indefiníveis (*fármacos antipsicóticos atípicos*, *fármacos nootrópicos*), adicionadas para maior confusão.

Alguns fármacos desafiam a classificação por esse esque-ma, por exemplo, o **lítio** (ver Capítulo 48), usado no tratamento da psicose maníaco-depressiva, e a **cetamina** (ver Capítulo 42), classificada como anestésico dissociativo, porém produz efeitos psicotrópicos bastante semelhantes aos produzidos pela fenciclidina (PCP, ver Capítulo 49).

A Tabela 38.2 proporciona uma classificação geral de fármacos que atuam centralmente. Na prática, o uso dos fármacos na doença psiquiátrica com frequência mistura categorias terapêuticas. Por exemplo, é comum que os fármacos antipsicóticos sejam usados como “tranquilizantes” para apaziguar pacientes extremamente ansiosos ou inquietos, ou para tratar depressão bipolar (ver Capítulo 48). Em geral, os fármacos antidepressivos são utilizados para o tratamento de ansiedade (ver Capítulo 45) e dor neuropática (ver Capítulo 43), e certos psicoestimulantes apresentam eficácia comprovada no tratamento das crianças hiperativas (ver Capítulo

49). Aqui é necessário aderir às categorias farmacológicas convencionais, porém é preciso enfatizar que, no uso clínico, essas distinções são frequentemente negligenciadas.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Texto excelente e legível focado nos aspectos básicos em vez dos clínicos*)

Kandel, E., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., 2013. Principles of Neural Science, fifth ed. Elsevier, New York. (*Texto padrão, excelente e detalhado sobre neurobiologia – pequena ênfase na farmacologia*)

Linnet, K., Ejsing, T.B., 2008. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. Eur. Neuropsychopharmacol. 18, 157–169. (*Revisão sobre como a glicoproteína P pode limitar a concentração no cérebro de fármacos antidepressivos e antipsicóticos*)

Matsas, R., Tsacopolous, M., 2013. The functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons. Adv. Exp. Biol. Med. 468. (*Esse volume contém vários capítulos sobre a função das células da glia*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Holzman, M., Malenka, R.C., 2015. Molecular Neuropharmacology, third ed. McGraw-Hill, New York. (*Bom livro*)

Vasile, F., Dossi, E., Rouach, N., 2017. Human astrocytes: structure and function in the healthy brain. Brain Struct. Funct. 222, 2017–2029. (*Revisão informativa*)

[1] Na Inglaterra e no País de Gales, em 2014, mais de 200 milhões de prescrições (cerca de 20% de todas as prescrições), com um custo de 1,93 bilhão de libras, foram para fármacos que atuam no SNC, como definido pelo *British National Formulary* [Bulário Nacional Britânico]. Isso significa quase três prescrições por pessoa em toda a população.

[2] A memorização dos nomes dos fármacos e dos fatos básicos da farmacologia parece estar em algum lugar na metade dessa faixa (tendendo para a extremidade curta).

39 Aminoácidos Transmissores

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, discutiremos os principais neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC), especificamente, o transmissor excitatório, glutamato, e os transmissores inibitórios GABA e a glicina. Esta tem sido uma área de intenso interesse científico nos últimos anos. A exposição das complexidades dos receptores aminoácidos e dos mecanismos de sinalização esclareceu consideravelmente seu papel na função cerebral e em seus prováveis envolvimentos nas doenças do SNC. Foram desenvolvidos fármacos que têm como alvo receptores e transmissores específicos; no entanto, a transposição desse conhecimento para o desenvolvimento de fármacos para uso terapêutico está começando a acontecer somente agora. Aqui, apresentamos os princípios farmacológicos e incluímos referências recentes para aqueles que buscam mais detalhes.

AMINOБCIDOS EXCITATYRIOS

AMINOБCIDOS EXCITATYRIOS COMO TRANSMISSORES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O **L-glutamato** é o transmissor excitatório principal e onipresente no SNC.

▼ A conscientização da importância do glutamato veio lentamente (Watkins e Jane, 2006). Nos anos 1950, trabalhos sobre o sistema

nervoso periférico destacaram os papéis transmissores da acetilcolina e das catecolaminas e, uma vez que o cérebro também continha essas substâncias, parecia haver poucas razões para investigações adicionais. A presença do **ácido γ-aminobutírico** (GABA; ver p. 493) no cérebro e seu poderoso efeito inibitório nos neurônios foram descobertos nos anos 1950, e seu papel como transmissor foi postulado. Ao mesmo tempo, o trabalho do grupo de Curtis em Camberra mostrou que o glutamato e vários outros aminoácidos ácidos produziam forte efeito excitatório, porém parecia inconcebível que esses metabólitos tão comuns pudessem ser de fato transmissores. Durante os anos 1960, o GABA e os aminoácidos excitatórios (AAE) foram considerados, até mesmo por seus descobridores, meras curiosidades farmacológicas. Nos anos 1970, o modesto aminoácido glicina foi estabelecido como transmissor inibitório na medula espinal, dando lugar à ideia de que os transmissores tinham de ser moléculas exóticas, bonitas demais para qualquer papel que não fosse o de cair nos braços de um receptor. Uma vez que a glicina foi aceita, o restante seguiu-se rapidamente. Importante avanço foi a descoberta dos antagonistas dos AAE, fundamentada no trabalho de Watkins, em Bristol, que possibilitou que o papel fisiológico do glutamato fosse estabelecido inequivocamente e também levou à conscientização de que os receptores dos AAE são heterogêneos.

Fazer justiça à riqueza das descobertas neste campo nos últimos 25 anos está além do alcance deste livro; para mais detalhes, ver Traynelis *et al.* (2010) e Nicoletti *et al.* (2011). Aqui, debruçamo-nos sobre aspectos farmacológicos. Com relação ao desenvolvimento de novos fármacos, muitos compostos novos e promissores que interagem com os AAE começaram a ser desenvolvidos para o tratamento de uma grande variedade de perturbações psiquiátricas e neurológicas, mas sem sucesso devido à falta de eficácia ou a efeitos adversos, e apenas alguns fármacos[1] têm uso clínico. Este setor ainda tem de demonstrar maior impacto

na terapia. O principal problema é o fato de a neurotransmissão mediada por AAE ser onipresente no cérebro e, desse modo, os fármacos agonistas e antagonistas exercem efeitos em vários locais, dando origem não só a efeitos terapêuticos benéficos, mas também a outros efeitos indesejáveis e prejudiciais.

METABOLISMO E LIBERAЗГO DOS AMINOБCIDOS EXCITATYRIOS

O glutamato está distribuído amplamente e de forma bastante uniforme no SNC, em que sua concentração é muito mais elevada que em outros tecidos. Ele tem importante papel metabólico, com os compartimentos metabólico e neurotransmissor sendo ligados pelas enzimas transaminases, que catalisam a interconversão de glutamato e α-cetoglutarato (Figura 39.1). O glutamato no SNC deriva principalmente ou da glicose, por intermédio do ciclo de Krebs, ou da glutamina, que é sintetizada pelas células gliais e captada pelos neurônios; muito pouco vem da periferia. A interconexão das vias para síntese dos AAE com os aminoácidos inibitórios (GABA e glicina), mostrada na Figura 39.1, torna difícil o uso de manipulações experimentais da síntese do transmissor para estudar o papel funcional dos aminoácidos individualmente, porque qualquer alteração de qualquer um dos passos afetará tanto os mediadores excitatórios quanto os inibitórios.

Em comum com outros neurotransmissores rápidos, o glutamato é armazenado em vesículas sinápticas e liberado por exocitose dependente de Ca^{2+}; proteínas transportadoras específicas respondem por sua captação pelos neurônios e por outras células, bem como por seu acúmulo nas vesículas sinápticas (ver Capítulo 13). O glutamato liberado é encaminhado para os terminais nervosos e para os astrócitos vizinhos (Figura 39.2), por meio dos transportadores dependentes de $Na^+/H^+/K^+$ (ver transportadores das monoaminas – Capítulos 13 e 14), e transportado para as vesículas sinápticas por um transportador diferente conduzido pelo gradiente de prótons através da membrana. Vários transportadores de AAE foram clonados e caracterizados detalhadamente (Jensen *et al.*, 2015). O transporte de glutamato pode, em algumas circunstâncias (p. ex., despolarização pelo aumento da $[K^+]$ extracelular), operar em reverso e constituir fonte de liberação de glutamato, processo que pode ocorrer em situações patológicas, como a isquemia cerebral

(ver Capítulo 41). O glutamato captado pelos astrócitos é convertido em glutamina e reciclado, por intermédio de transportadores, de volta aos neurônios, que convertem a glutamina novamente em glutamato (ver Figura 39.2). A glutamina, que carece da atividade farmacológica do glutamato, serve, assim, como fonte de transmissor inativo sob o controle regulador dos astrócitos, que agem como "glândulas", retornando a munição em forma inócua para reabastecer os neurônios.

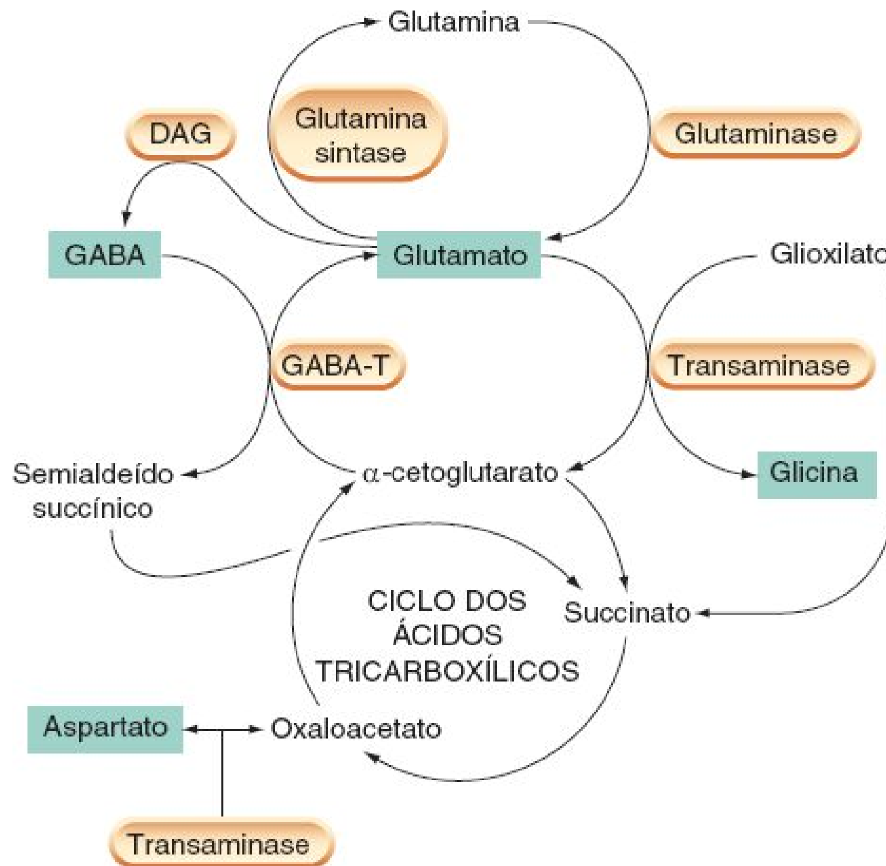


Figura 39.1 **Metabolismo dos aminoácidos transmissores no cérebro.** As substâncias transmissoras estão nos *retângulos verdes*. *GABA-T*, GABA transaminase; *DAG*, descarboxilase do ácido glutâmico.

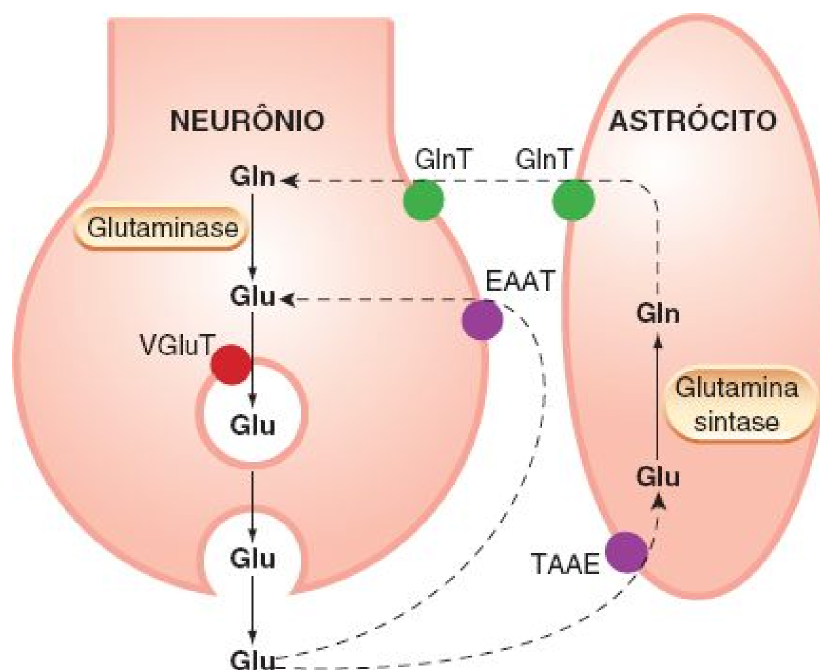


Figura 39.2 **Transporte de glutamato (Glu) e de glutamina (Gln) pelos neurônios e pelos astrócitos.** O glutamato liberado é capturado em parte pelos neurônios e em parte pelos astrócitos, que convertem a maior parte dele em glutamina. A glutamina escapa dos astrócitos por intermédio de um transportador, e os neurônios a captam e sintetizam glutamato. *TAAE*, transportador do aminoácido excitatório; *GlnT*, transportador da glutamina, *VGluT*, transportador vesicular do glutamato.

Pode ser importante desenvolver promotores e inibidores da captação de glutamato para o tratamento de perturbações do SNC nas quais exista um nível anormal de glutamato extracelular, por exemplo, neurodegeneração (ver Capítulo 41), esquizofrenia (ver Capítulo 47) e depressão (ver Capítulo 48). Ao contrário do que se passa com a síntese e o transporte das monoaminas (ver Capítulos 15 e 40), conhecem-se poucos fármacos (e nenhum com uso clínico) que interfiram especificamente no metabolismo do glutamato.

GLUTAMATO

SUBTIPOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO

O glutamato e os AAE relacionados, como o aspartato e o homocisteato, ativam tanto os receptores ionotrópicos (canais de cátions dependentes de ligantes)

quanto os metabotrópicos (acoplados à proteína G; ver Capítulo 3 para descrição geral dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos).

Receptores de glutamato ionotrypicos

Com base nos estudos com agonistas e antagonistas seletivos (Figura 39.3 e Tabela 39.1), podem-se distinguir três principais subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato: os receptores **NMDA**, **AMPA** e **cainato**,[2] denominados originalmente de acordo com seus agonistas específicos. Esses canais dependentes de ligantes compreendem quatro subunidades, cada uma com a estrutura "alça com poro" mostrada na Figura 3.5 (ver Capítulo 3). Existem cerca de 16 subunidades de receptores diferentes e sua nomenclatura era, até recentemente, muito confusa.[3] Aqui, nessa breve descrição geral, usaremos a terminologia recomendada pela International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), pois simplifica consideravelmente o assunto; é necessário, no entanto, tomar cuidado para não fazer confusão ao ler artigos mais antigos. Os receptores NMDA são heterômeros montados com sete tipos de subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B). As subunidades que compreendem os receptores AMPA (GluA1-4) e cainato (GluK1-5) estão intimamente relacionadas, porém são distintas das subunidades Glu. Os receptores AMPA e cainato podem ser homoméricos ou heteroméricos. Os receptores que contêm diferentes subunidades podem apresentar características fisiológicas e farmacológicas distintas; por exemplo, os receptores AMPA sem a subunidade GluA2 apresentam maior permeabilidade ao Ca^{2+} que os outros, o que tem importantes consequências funcionais (ver Capítulo 4). As subunidades do receptor AMPA estão também sujeitas a outros tipos de variação, ou seja, *splicing* alternativo, dando origem às variantes envolventes designadas *flip* e *flop*, à alteração do RNA no nível de um único aminoácido e a subunidades auxiliares associadas, todas as quais contribuem com diversidade ainda mais funcional para essa família diversificada.

Os receptores AMPA e, em certas regiões do cérebro, os receptores de cainato servem para mediar a transmissão sináptica excitatória rápida no SNC – absolutamente essencial para que o cérebro humano funcione. Os receptores NMDA (que coexistem frequentemente com os receptores AMPA) contribuem com um componente lento no potencial sináptico excitatório (Figura 39.4B), cuja magnitude varia em diferentes vias. Os receptores de NMDA, de cainato e

de AMPA também são expressos nas terminações nervosas, em que podem estimular ou reduzir a liberação do transmissor.[4] Os receptores AMPA ocorrem tanto nos astrócitos quanto nos neurônios, e essas células desempenham importante papel na comunicação no cérebro.

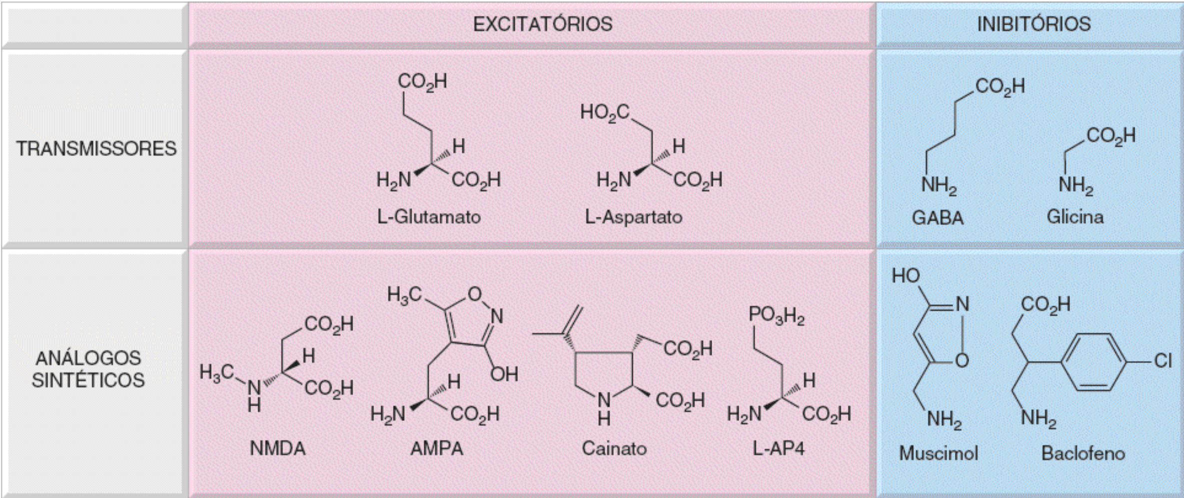


Figura 39.3 **Estruturas dos agonistas que atuam nos receptores de glutamato, GABA e glicina.** A especificidade do receptor desses compostos está mostrada nas Tabelas 39.1 e 39.2. *AMPA*, (S)ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propriônico; *L-AP4*, ácido L-2-amino-4-fosfonopentanoico; *NMDA*, ácido *N*-metil-D-aspártico.

Tabela 39.1 **Propriedades dos receptores dos aminoácidos excitatórios.**

	NMDA		**AMPA**	**Cainato**
Composição das subunidades	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluN1-3		Tetrâmeros consistindo em subunidades GluA1-4 (variantes associadas a *splicing* alternativo e edição de RNA)	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluK1-5
	Ponto receptor	***Ponto modulador (glicina)***		
Agonista(s) endógeno(s)	Glutamato Aspartato	Glicina D-Serina	Glutamato	Glutamato

Outro(s) agonista(s)[a]	NMDA	D-Ciclosserina	AMPA	Cainato Domoato[b]
Antagonista(s)[a]	AP5, CPP	Ácido 7-cloro-cinurênico HA-966	NBQX	NBQX ACET
Outros moduladores	Poliaminas (p. ex., espermina, espermidina) Mg^{2+}, Zn^{2+}		Ciclotiazida Perampanel Piracetam CX-516	—
Bloqueadores de canal	Dizocilpina (MK801) Fenciclidina, cetamina Remacemida Memantina Mg^{2+}		—	—
Mecanismos efetores	Canal de cátion regulado por ligantes (cinética lenta, alta permeabilidade de Ca^{2+})		Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida; canais que apresentam subunidades Glu2A mostram baixa permeabilidade ao Ca^{2+})	Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida, baixa permeabilidade ao Ca^{2+})
Localização	Pós-sináptica (alguma pré-sináptica, também glial) Ampla distribuição		Pós-sináptica (também glial)	Pré e pós-sináptica
Função	peps lento Plasticidade sináptica (potencialização a longo prazo, depressão a longo prazo) Excitotoxicidade		peps rápidoAmpla distribuição	peps rápido Inibição pré-sináptica Distribuição limitada

[a]As estruturas dos compostos experimentais podem ser encontradas em Brauner-Osborne *et al. (2002)*.

[b]*Uma neurotoxina dos mexilhões (ver Capítulo 41).*

ACET, (*S*)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxi-5-feniltiofeno-3-il-metil)-5-metilpirimidina-2,4-diona; *AP5*, ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico; *CPP*, ácido 3-(2-carboxipirazin-4-il)-propil-1-fosfônico; *CX-516*, 1-(quinoxalina-6-ilcarbonil)-piperidina; *peps*, potencial pós-excitatório sináptico; *NBQX*, 2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoil-benzoquinoxalina; *NMDA*, ácido *N*-metil-D-aspártico. (Outras estruturas são mostradas na Figura 39.3.)

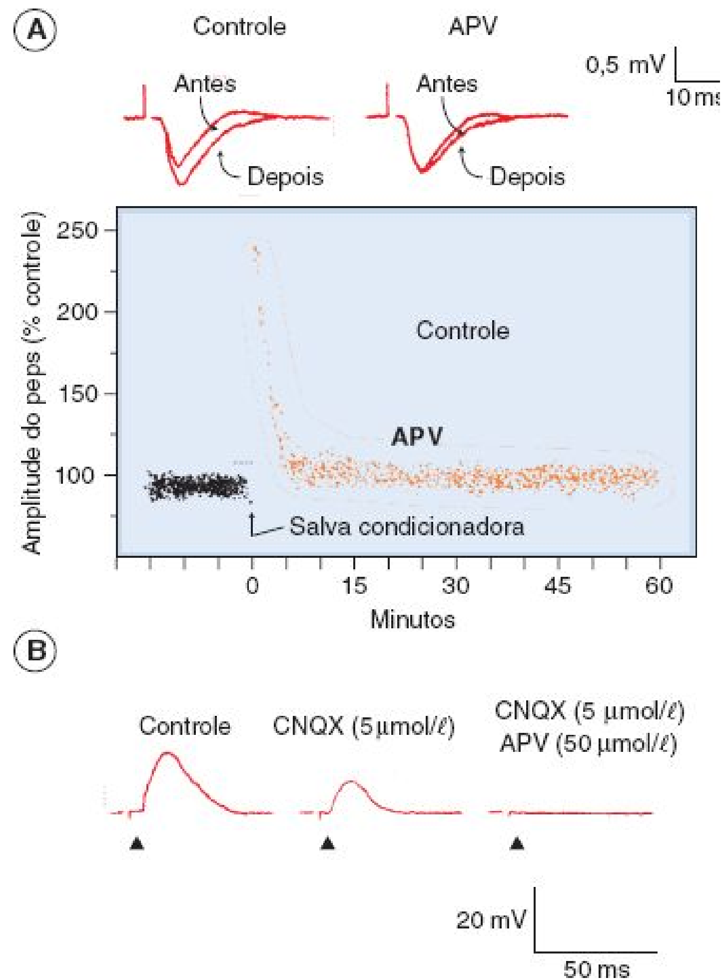


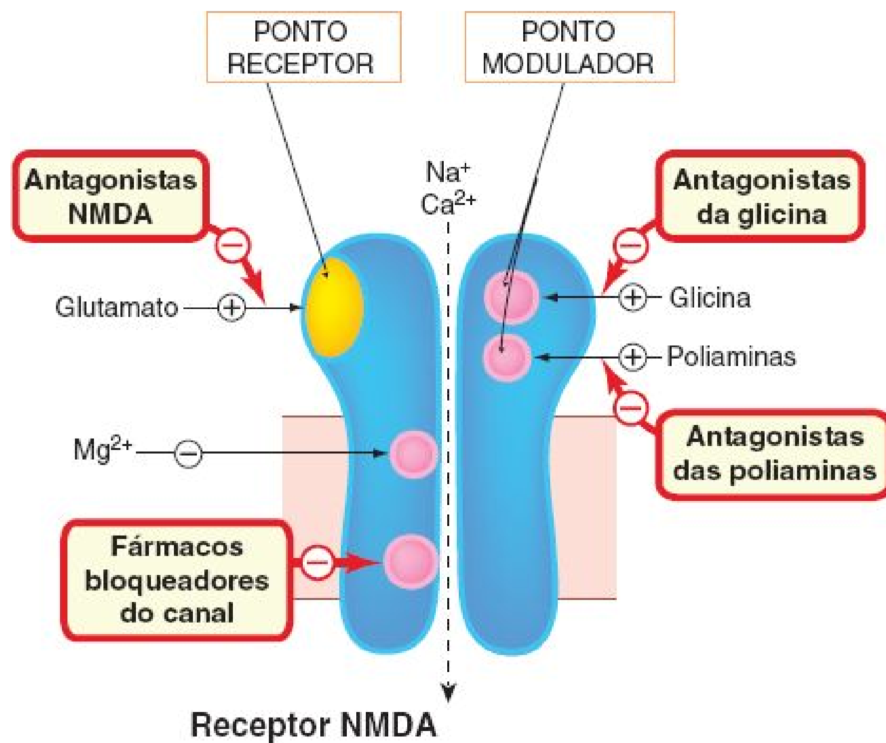
Figura 39.4 **Efeitos de antagonistas do receptor de aminoácidos excitatórios na transmissão sináptica. A.** O AP5 (antagonista ácido *N*-metIL-D-aspártico [NMDA]) impede a potencialização a longo prazo (PLP) no hipocampo do rato, sem afetar o potencial pós-excitatório sináptico (peps) rápido. Os registros superiores mostram o peps rápido (*deflexão para baixo*) registrado antes e 50 minutos depois de uma salva condicionadora de estímulos (100 Hz por 2 segundos). A presença de PLP na preparação controle está indicada pelo aumento na amplitude do peps. Na presença de AP5 (50 mol/ℓ), o PEPS normal está inalterado, porém o PLP não ocorre. O traçado inferior mostra a amplitude do peps como função do tempo. A salva condicionadora produz aumento de curta

duração na amplitude do peps, que ainda ocorre na presença de AP5, porém o efeito de longa duração está abolido. **B.** Bloqueio dos componentes rápido e lento do peps pelo CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; antagonista do receptor AMPA) e pelo AP5 (antagonista do receptor NMDA). O peps (*deflexão para cima*) em neurônio do hipocampo, registrado com eletrodo intracelular, está parcialmente bloqueado pelo CNQX (5 mol/ℓ), deixando atrás um componente lento, que é bloqueado pelo AP5 (50 mol/ℓ). (Painel [A] de Malinow, R., Madison, D., Tsien, R.W., 1988. Nature 335, 821; Painel [B] de Andreasen, M., Lambert, J. D., Jensen, M. S., 1989. J. Physiol. 414, 317-336.)

Os estudos de ligação fármaco-receptor mostram que os receptores de glutamato são mais abundantes no córtex, nos núcleos da base e nas vias sensitivas. Os receptores NMDA e AMPA estão geralmente colocalizados, mas os receptores de cainato têm a distribuição muito mais restrita. A expressão dos muitos e diversos subtipos de receptores no cérebro também mostra diferenças regionais distintas, porém só estamos começando a compreender o significado dessa extrema complexidade organizacional.

■ Caracterнsticas especiais dos receptores NMDA

Os receptores NMDA e seus canais associados foram estudados com mais detalhes que os outros tipos e mostram propriedades farmacológicas especiais, resumidas na Figura 39.5, que se postula desempenharem algum papel nos mecanismos fisiopatológicos.


PONTO RECEPTOR
PONTO MODULADOR
Antagonistas NMDA
Na+
Ca2+
Antagonistas da glicina
Glutamato
Glicina
Poliaminas
Antagonistas das poliaminas
Mg2+
Fármacos bloqueadores do canal
Receptor NMDA

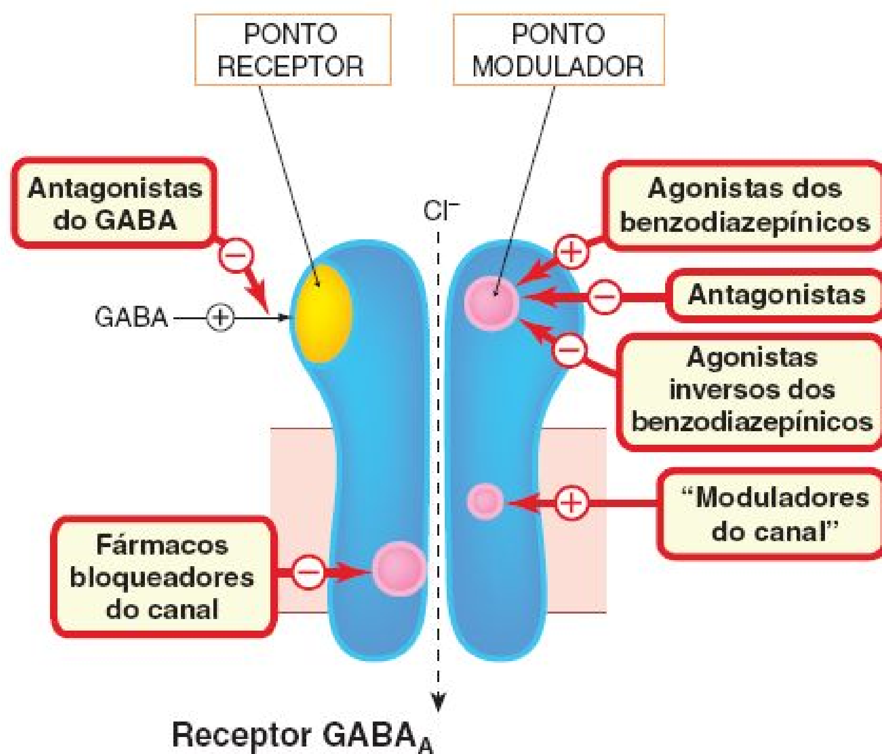

PONTO RECEPTOR
PONTO MODULADOR
Antagonistas do GABA
Cl−
Agonistas dos benzodiazepínicos
GABA
Antagonistas
Agonistas inversos dos benzodiazepínicos
"Moduladores do canal"
Fármacos bloqueadores do canal
Receptor GABAA

Figura 39.5 Principais locais de ação dos fármacos nos receptores ácido *N*-metIL-D-aspártico (NMDA) e $GABA_A$. Ambos os receptores são do tipo multimérico, com canais iônicos regulados por ligantes. Os fármacos podem agir como agonistas ou antagonistas no local do receptor do neurotransmissor ou em pontos moduladores associados ao receptor. Eles também podem agir para bloquear o canal iônico em um ou mais sítios distintos. No caso do receptor $GABA_A$, o mecanismo pelo qual os "moduladores do canal" (p. ex., etanol, agentes anestésicos, neuroesteroides) facilitam a abertura do canal é incerto; eles podem afetar tanto os pontos de ligação do ligante quanto o canal. A localização dos diferentes pontos de ligação, mostrada na figura, é totalmente imaginária, embora o estudo dos receptores mutados seja revelador de onde eles de fato se localizam. Exemplos das diferentes classes de fármacos são dados nas Tabelas 39.1 e 39.3.

- Eles são altamente permeáveis ao Ca^{2+}, bem como a outros cátions; assim, a ativação dos receptores NMDA é particularmente efetiva na promoção da entrada de Ca^{2+}
- Eles são prontamente bloqueados pelo Mg^{2+}, e esse bloqueio mostra a dependência marcante da voltagem. Ele ocorre em concentrações fisiológicas de Mg^{2+} quando a célula está normalmente polarizada, porém desaparece se a célula for despolarizada

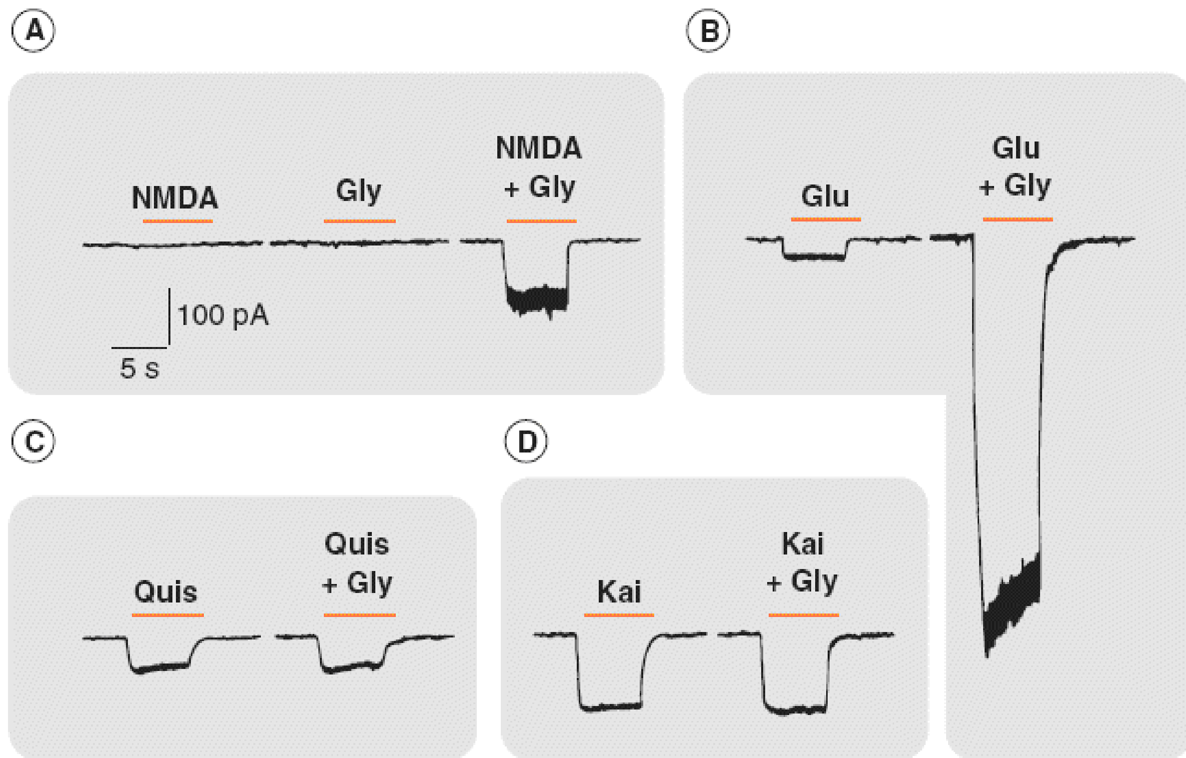


Figura 39.6 **Facilitação no ácido *N*-metlL-D-aspártico (NMDA) pela glicina.** Registros dos neurônios do cérebro de ratos em cultura (técnica de *patch clamp* em célula completa). As deflexões para baixo representam as correntes de entrada que fluem dos canais iônicos ativados pelos aminoácidos excitatórios. **A.** NMDA (10 mol/ℓ) ou glicina (1 mol/ℓ) aplicados separadamente têm pouco ou nenhum efeito, porém, juntos, produzem resposta. **B.** A resposta ao glutamato (10 mol/ℓ, Glu) foi fortemente potencializada pela glicina (1 mol/ℓ, Gly). **C** e **D.** As respostas dos receptores AMPA e cainato para o quisqualato (Quis) e ao cainato (Cai) não foram afetadas pela glicina. (De Johnson, J.W., Ascher, P., 1987. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. Nature 325, 529-531.)

- A ativação dos receptores NMDA exige glicina, bem como glutamato (Figura 39.6). O local de ligação da glicina é distinto do lugar de ligação do glutamato, ou seja, a glicina é um modulador alostérico (ver Capítulo 2), e ambos têm de estar ocupados para o canal abrir. Essa descoberta de Johnson e Ascher causou comoção porque, até então, a glicina era reconhecida como transmissor inibitório (p. 497); assim, descobrir que ela facilita a excitação contrariava a doutrina prevalente. A concentração exigida de

glicina depende da composição das subunidades do receptor NMDA; para alguns subtipos de receptores NMDA, a variação fisiológica da concentração de glicina pode servir como mecanismo regulador, enquanto outros são completamente ativados em todas as concentrações fisiológicas de glicina. Os antagonistas competitivos no ponto da glicina (ver Tabela 39.1) inibem indiretamente a ação do glutamato. A **D-serina**, de modo surpreendente,[5] pode também funcionar como um ativador endógeno do sítio da glicina no receptor NMDA

- Algumas poliaminas endógenas (p. ex., **espermina**, **espermidina**) atuam em um local alostérico diferente do da glicina, de forma a facilitar a abertura do canal. Os fármacos experimentais **ifemprodil** e **eliprodil** bloqueiam a sua ação
- Identificaram-se outros locais alostéricos nos receptores NMDA e foram descobertos moduladores alostéricos positivos e negativos com novos padrões de seletividade da subunidade GluN2 (Zhu e Paoletti, 2015)
- O **aspartato** e o **homocisteato** ativam os receptores NMDA e podem ser ativadores endógenos em certas regiões do cérebro
- Alguns anestésicos e psicotomiméticos bem conhecidos, como a **cetamina** (ver Capítulo 42) e a **fenciclidina** (ver Capítulo 49), são agentes bloqueadores seletivos dos canais dos receptores NMDA. O composto experimental **dizocilpina** apresenta a mesma característica.

Receptores metabotrypicos de glutamato

Existem oito tipos diferentes de receptores metabotrópicos de glutamato ($mGlu_{1-8}$), que são incomuns por não mostrarem sequências de homologia com outros receptores acoplados à proteína G (Ferraguti e Shigemoto, 2006). Funcionam como homo e heterodímeros[6] (ver Capítulo 3) cruzados por uma ponte dissulfeto ao longo do domínio extracelular de cada proteína (Goudet *et al.*, 2009). São membros da classe de receptores acoplados à proteína G, apresentando grande número de domínios extracelulares N terminais que

formam uma estrutura semelhante a uma planta carnívora, na qual o glutamato se liga. Podem ser divididos em três grupos, com base na sequência de homologia, acoplamento à proteína G e farmacologia (Tabela 39.2). Já foram descritas variantes alternativas dos receptores com processamento diferente.

Os receptores mGlu encontram-se amplamente distribuídos ao longo do SNC (Ferraguti e Shigemoto, 2006), nos neurônios, em que regulam a excitabilidade celular e a transmissão sináptica, e na glia. O grupo neuronal 1 de receptores mGlu está localizado pós-sinapticamente e é claramente excitatório. Ao elevar a $[Ca^{2+}]$ intracelular, eles modificam as respostas por intermédio dos receptores ionotrópicos de glutamato (Figura 39.7). Os receptores mGlu dos grupos 2 e 3 são predominantemente pré-sinápticos e sua ativação tende a reduzir a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal. Podem funcionar como autorreceptores, envolvidos na redução da liberação de glutamato ou heterorreceptores, por exemplo, quando presentes nos terminais que contêm GABA.

Tabela 39.2 Receptores metabotrópicos do glutamato.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Membros	$mGlu_1$, $mGlu_5$	$mGlu_2$, $mGlu_3$	$mGlu_4$, $mGlu_6$,[a] mGlu7, mGlu8
Acoplados à proteína G	G_q	G_i/G_o	G_i/G_o
Agonistas	DHPG CHPG[b]	Eglumegad[c]	L-AP4 (S)-3,4- DCPG[d]
Antagonistas	LY367385[e] S-4-CPG	LY341495	CPPG
Localização neuronal	Somatodendrítica	Somatodendrítica e terminações nervosas	Terminações nervosas

[a] $mGlu_6$ é encontrado na retina.

[b] $mGlu_5$ seletivo.

[c] Anteriormente conhecido como LY354740.

[d]mGlu$_8$ seletivo.

[e]mGlu$_1$ seletivo.

CHPG, (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina; *CPPG*, (RS)-α-ciclopropIL-4-fosfo-nofenilglicina; *DHPG*, 3,5-di-hidroxifenilglicina; *L-AP4*, 2-amino-4-fosfonobu-tirato; *(S)-3,4-DCPG*, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina; *S-4-CPG*, (S)-4-carboxifenilglicina.

PLASTICIDADE SINБPTICA E POTENCIALIZAЗГO A LONGO PRAZO

▼ Além de participar na transmissão sináptica, os receptores de glutamato podem desempenhar um papel nas alterações cerebrais adaptativas e patológicas a longo prazo, exibindo especial interesse como potenciais alvos terapêuticos.

Neste contexto, dois aspectos da função do receptor de glutamato são de particular importância fisiopatológica, especificamente a *plasticidade sináptica*, discutida aqui, e a *excitotoxicidade* (discutida no Capítulo 41).

A plasticidade sináptica é um termo geral para descrever alterações a longo prazo na conectividade e na eficácia sinápticas, ou em seguida a alterações fisiológicas na atividade neuronal (como no aprendizado e na memória), ou como resultado de alterações patológicas (como na epilepsia, na dor crônica ou na dependência de fármacos). A plasticidade sináptica fundamenta muito do que designamos como “função cerebral”, permitindo que esta seja influenciada por experiências passadas. É desnecessário dizer que nenhum mecanismo isolado é o único responsável; entretanto, um componente significativo e muito estudado é a *potencialização a longo prazo* (PLP), fenômeno no qual os receptores de AMPA e NMDA desempenham um papel central.

A PLP (Bear *et al.*, 2015; Bliss e Cooke, 2011) é um reforço prolongado (horas *in vitro*, dias ou semanas *in vivo*) da transmissão sináptica que ocorre em várias sinapses do SNC, em seguida a um curto disparo (condicionador) de estimulação pré-sináptica de alta frequência. Sua contrapartida é a *depressão a longo prazo* (DLP), produzida em algumas sinapses por uma salva mais prolongada de estímulos de frequência menor (Massey e Bashir, 2007; Bliss e Cooke, 2011). Esses fenômenos foram estudados em várias sinapses no SNC, mais especialmente no hipocampo, que desempenha um papel central no aprendizado e na memória (ver Figura 39.4). Afirma-se que o “aprendizado”, no sentido sináptico, pode ocorrer se a força sináptica for reforçada em seguida à atividade simultânea tanto dos neurônios pré-sinápticos quanto dos pós-sinápticos. A PLP mostra essa característica; ela não ocorre se a atividade pré-sináptica não conseguir excitar o neurônio pós-sináptico, ou se este último for ativado independentemente, por exemplo, por um impulso pré-sináptico diferente. Os mecanismos por trás tanto da PLP quanto da DLP diferem de alguma maneira nas distintas sinapses no cérebro (Bear *et al.*, 2015). Aqui, somente será fornecida uma visão breve e genérica dos eventos. A iniciação da PLP pode envolver tanto os componentes pré-sinápticos quanto os pós-sinápticos e resulta da ativação reforçada dos receptores AMPA pós-sinápticos nas sinapses glutamatérgicas e (provavelmente) para aumentar a liberação de glutamato (embora um argumento questione se o aumento da liberação do transmissor ocorre ou não na PLP; ver Nicoll, 2017). A resposta dos receptores AMPA pós-sinápticos ao glutamato é aumentada devido à fosforilação de subunidades dos receptores AMPA por quinases, como a proteinoquinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII) e a proteinoquinase C (PKC), aumentando, portanto, sua condutância, assim como o aumento da expressão e do deslocamento dos receptores AMPA para os locais sinápticos. Por outro lado, a DLP é resultado da entrada modesta de Ca^{2+} na célula,

ativando as fosfatases que reduzem a fosforilação dos receptores AMPA e aumentam a internalização do receptor AMPA (Connor e Wang, 2016).

A PLP é reduzida pelos agentes que bloqueiam a síntese ou os efeitos do óxido nítrico ou do ácido araquidônico. Esses mediadores (ver Capítulos 18 e 21) podem atuar como mensageiros retrógrados por intermédio dos quais os eventos na célula pós-sináptica são capazes de influenciar o terminal nervoso pré-sináptico. Os canabinoides endógenos liberados pelas células pós-sinápticas também podem atuar como mensageiros retrógrados e aumentar a liberação de glutamato (ver Capítulos 20 e 40).

Duas propriedades especiais do receptor NMDA estão por trás de seu envolvimento com a PLP, especificamente o bloqueio do canal dependente de voltagem pelo Mg^{2+} e sua grande permeabilidade ao Ca^{2+}. Nos potenciais de membrana normais, o canal NMDA está bloqueado pelo Mg^{2+}; a despolarização pós-sináptica sustentada, produzida pelo glutamato, que age repetidamente nos receptores AMPA, entretanto, remove o bloqueio pelo Mg^{2+}; e a ativação do receptor NMDA permite, então, que o Ca^{2+} entre na célula. A ativação do receptor mGlu grupo 1 também contribui para o aumento na $[Ca^{2+}]_i$. Esse aumento na $[Ca^{2+}]_i$ na célula pós-sináptica ativa as proteinoquinases, fosfolipases e óxido nítrico sintase, que agem em conjunto com outros processos celulares para facilitar a transmissão por intermédio dos receptores AMPA. Inicialmente, durante a fase de indução da PLP, a fosforilação dos receptores AMPA aumenta sua responsividade ao glutamato. Mais tarde, durante a fase de manutenção, mais receptores AMPA são recrutados para a membrana das terminações dendríticas pós-sinápticas, como resultado do transporte alterado do receptor; mais tarde ainda, vários outros mediadores e vias de sinalização são ativados, causando alterações estruturais e levando a aumento permanente no número de contatos sinápticos.

As descrições gerais da PLP e da DLP dadas anteriormente têm a intenção de proporcionar ao leitor leigo uma visão geral do tópico. Há diferenças sutis nas suas formas e nos mecanismos subjacentes às diferentes sinapses no SNC. O modo como a PLP e a DLP, em todas as suas aparências, se relacionam com diferentes formas da memória tem sido lentamente trabalhado (Kessels e Malinow, 2009; Connor e Wang, 2016). Assim, há esperança de que os fármacos capazes de modificar a PLP e a DLP possam melhorar a aprendizagem e a memória.

FБRMACOS QUE ATUAM SOBRE OS RECEPTORES DE GLUTAMATO

Antagonistas e moduladores negativos

■ Antagonistas do receptor de glutamato inotrypico

Os principais tipos e exemplos de antagonistas de glutamato inotrópico são mostrados na Tabela 39.1. Eles são seletivos para os principais tipos de receptores, porém, em geral, não para os subtipos específicos. Muitos desses compostos, embora muito úteis como ferramentas experimentais *in vitro*, são incapazes de penetrar na barreira hematencefálica; assim, não são efetivos quando usados sistemicamente.

Os receptores NMDA, como discutido anteriormente, precisam de glicina, bem como de NMDA, para ativá-los, de modo que o bloqueio do ponto da glicina é a maneira alternativa de produzir antagonismo. O **ácido cinurênico** e seu análogo mais potente, o **ácido 7-cloro-cinurênico**, agem dessa maneira. Outro local de bloqueio é o próprio canal, em que agem substâncias como a cetamina, a fenciclidina e a **memantina**. Esses agentes são lipossolúveis e, assim, capazes de cruzar a barreira hematencefálica.

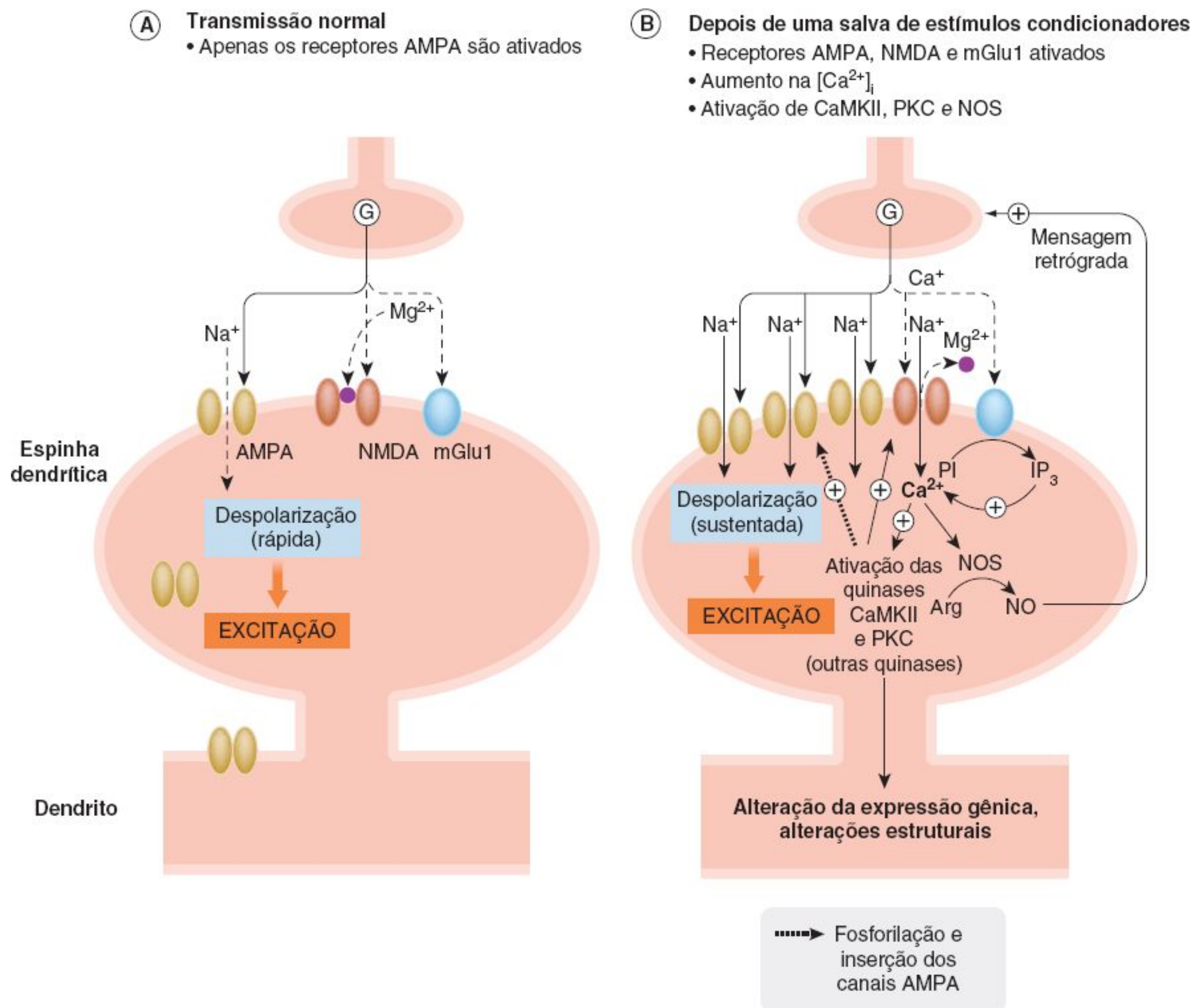


Figura 39.7 **Mecanismos da potencialização a longo prazo. A.** Na atividade sináptica infrequente, glutamato ativa principalmente os receptores AMPA. Há glutamato insuficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais dos receptores ácido *N*-metIL-D-aspártico (NMDA) estão bloqueados pelo Mg^{2+}. **B.** Depois de uma salva de estímulos condicionadores, libera-se glutamato suficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais NMDA são desbloqueados pela despolarização sustentada. Os aumentos resultantes na $[Ca^{2+}]_i$ ativam várias enzimas, incluindo as seguintes:

O interesse no potencial terapêutico dos antagonistas do receptor de glutamato inotrópico situa-se principalmente na redução da lesão cerebral, logo após os acidentes vasculares encefálicos (AVE) e o traumatismo craniano (ver Capítulo 41), bem como no tratamento da epilepsia (ver Capítulo 46) e da doença de Alzheimer (ver Capítulo 41). Eles também foram considerados para outras indicações, tais como dependência de fármacos (ver Capítulo 50),

esquizofrenia (ver Capítulo 47) e depressão (ver Capítulo 48). Os ensaios com os antagonistas NMDA e com os bloqueadores de canal, até o momento, mostraram-se desapontadores, e o sério empecilho desses agentes é sua tendência a causar alucinações e outras alterações (característica também da fenciclidina; ver Capítulo 49). Apenas dois antagonistas do receptor NMDA, **cetamina** (anestesia, analgesia e depressão; ver Capítulos 42, 43 e 48) e **memantina** (doença de Alzheimer; ver Capítulo 41) estão em uso clínico. A cetamina é também usada pelas suas propriedades psicoativas (ver Capítulo 49), induzindo sensações semelhantes à experiência "fora do corpo" (indo "para o *K-hole*"). É possível que os antagonistas seletivos dos receptores NMDA que contêm a subunidade GluN2B, que é altamente permeável ao Ca^{2+}, possam ser eficazes no tratamento da neurodegeneração e apresentem poucos efeitos adversos no SNC. O **perampanel**, um antagonista não competitivo do receptor AMPA, foi apresentado como um fármaco antiepiléptico (ver Capítulo 46). As prospecções para os antagonistas dos receptores de cainato parecem promissoras – os antagonistas de GluK1 demonstraram potencial para tratamento de dor, enxaqueca, epilepsia, AVE e ansiedade (Jane *et al.*, 2009).

De forma geral, as promessas antecipadas para o uso clínico dos antagonistas ionotrópicos dos receptores de glutamato tiveram menos sucesso que o esperado. O problema pode ser que o glutamato seja um mediador tão onipresente e multifuncional – envolvido, pelo que parece, em quase todos os aspectos da função cerebral – que tentar melhorar determinada disfunção inundando o cérebro com um composto que afeta o sistema glutamato seja, de alguma maneira, uma estratégia muito agressiva. Espera-se que a subunidade de moduladores alostéricos seletivos negativos possa apresentar menos efeitos adversos do que as gerações anteriores de antagonistas ortostéricos.

■ Antagonistas dos receptores metabotrypicos de glutamato

Enquanto os antagonistas que discriminam entre os diferentes grupos de receptores mGlu estão disponíveis (ver Tabela 39.2), provou-se que é mais difícil desenvolver antagonistas seletivos para os subtipos dentro de outros grupos. Os receptores mGlu, assim como muitos receptores acoplados à proteína G, apresentam locais de modulação alostérica que pode ser tanto inibitória quanto estimulatória (ver Capítulo 3). Os antagonistas ou moduladores alostéricos negativos que atuam nos receptores mGlu do grupo 1 apresentam potencial no tratamento da síndrome do X frágil,[7] vários estados de dor, doença de Parkinson (incluindo o controle das discinesias provocadas pela

levodopa, ver Capítulo 41), neuroproteção, epilepsia e uso abusivo de fármacos; enquanto os antagonistas ou moduladores alostéricos negativos que atuam nos receptores mGlu do grupo 2 poderão ter papel como potencializadores cognitivos (Nicoletti *et al.*, 2011).

Agonistas e moduladores positivos

■ Receptores ionotrypicos de glutamato

Vários agonistas dos receptores ionotrópicos de glutamato, que foram usados experimentalmente, são mostrados na Tabela 39.1. Pela perspectiva clínica, o interesse está centralizado na teoria de que os moduladores positivos dos receptores AMPA podem melhorar a memória e o desempenho cognitivo. Os primeiros exemplos incluem **ciclotiazida**, **piracetam** (aprovado para utilização em certas formas de epilepsia, ver Capítulo 46) e CX-516 (**Ampalex**). Estes moduladores alostéricos positivos, conhecidos como *ampacinas*, podem agir sutilmente de formas diferentes e aumentar a amplitude da resposta, proporcionar uma desativação lenta e atenuar a dessensibilização das correntes mediadas pelos receptores AMPA. Desse modo, aumentam as respostas sinápticas mediadas pelo AMPA e melhoram a PLP, bem como a regulação da produção de fatores de crescimento das fibras nervosas tais como o BDNF (do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*). Inicialmente, pensava-se que as ampacinas poderiam ter um papel como potencializadores cognitivos (nootrópicos ou “fármacos da inteligência”) e no tratamento da esquizofrenia, da depressão, do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e na doença de Parkinson (Lynch, 2006); no entanto, até o momento, os ensaios clínicos foram desanimadores. Uma ampacina recentemente desenvolvida, a CX1739, está em ensaio clínico para o tratamento de insuficiência respiratória induzida por fármacos. A inibição do transportador de glicina GlyT1 conduz a um aumento dos níveis de glicina extracelular por todo o cérebro e, por meio da potenciação das respostas mediadas pelos receptores NMDA, poderá ser benéfica no tratamento de vários distúrbios neurológicos (Harvey e Yee, 2013).

■ Receptores metabotrypicos de glutamato

O desenvolvimento de agonistas seletivos dos receptores mGlu apresentou bastante dificuldade; recentemente, foram criados moduladores alostéricos positivos seletivos (Nicoletti *et al.*, 2011). Os receptores mGlu dos grupos 2 e 3

estão localizados pré-sinapticamente nos terminais nervosos, e os agonistas nesses receptores diminuem a liberação do glutamato. Por esse motivo, pensou-se que os agonistas do grupo 2 mGlu e os moduladores alostéricos positivos tivessem potencial terapêutico na diminuição da morte das células neuronais no caso de AVE e no tratamento da epilepsia, mas, até o momento, os resultados dos ensaios clínicos foram desanimadores. Os agonistas e os moduladores alostéricos positivos podem ser úteis no tratamento da ansiedade e também no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia. Os moduladores alostéricos positivos do grupo 3 dos receptores mGlu podem ser úteis no tratamento da ansiedade e da doença de Parkinson.

БCIDO γ-AMINOBUTHRICO (GABA)

O GABA é o principal transmissor inibidor no cérebro. Na medula espinal e no tronco encefálico, a glicina também é importante (p. 497).

SHNTESE, ARMAZENAMENTO E FUN3ГO

O GABA ocorre no tecido cerebral, porém não em outros tecidos dos mamíferos, exceto em quantidades mínimas. Ele é particularmente abundante (cerca de 10 mol/g de tecido) no sistema nigroestriado, porém ocorre em concentrações menores (2 a 5 mol/g) em toda a substância cinzenta.

O GABA é formado a partir do glutamato (ver Figura 39.1) pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico (DAG), uma enzima encontrada apenas nos neurônios sintetizadores de GABA no cérebro.[8] A marcação imuno-histoquímica da DAG é usada para mapear as vias do GABA no cérebro. Os neurônios GABAérgicos e os astrócitos capturam GABA por intermédio de transportadores específicos, removendo, portanto, o GABA após sua liberação. O GAT1 é o transportador GABA predominante no cérebro e está localizado essencialmente nos terminais nervosos GABAérgicos, em que recicla o GABA. O GAT3 está localizado predominantemente nos astrócitos próximos das sinapses GABAérgicas. O transporte do GABA é inibido por **guvacina**, **ácido nipecótico** e **tiagabina**. A tiagabina também é utilizada para o tratamento de epilepsia (ver Capítulo 46). O GABA pode ser destruído por uma reação de transaminação na qual o grupo amino é transferido para o ácido α-oxoglutárico (para produzir glutamato), com a produção de semialdeído succínico e, em seguida, de ácido succínico. Essa reação é catalisada pela GABA-transaminase,

uma enzima localizada principalmente nos astrócitos. É inibida pela **vigabatrina**, outro composto usado para tratar a epilepsia (ver Capítulo 46).

Aminoácidos excitatórios 

- O glutamato é o principal transmissor excitatório rápido no SNC
- O glutamato é formado principalmente por um intermediário do ciclo de Krebs, o α-cetoglutarato, pela ação da GABA-transaminase
- Existem três principais receptores ionotrópicos do glutamato e oito receptores metabotrópicos
- Ácido *N*-metIL-D-aspartato (NMDA), ácido (S)-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico (AMPA) e os receptores cainato são receptores ionotrópicos que regulam canais catiônicos
- Os canais controlados pelos receptores NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{2+} e são bloqueados pelo Mg^{2+}
- Os receptores AMPA e cainato estão envolvidos na transmissão excitatória rápida; os receptores NMDA medeiam as respostas excitatórias mais lentas e, por intermédio de seu efeito no controle da entrada de Ca^{2+}, desempenham papel mais complexo no controle da plasticidade sináptica (p. ex., potencialização a longo prazo)
- Os antagonistas competitivos do receptor NMDA incluem o **AP5** (ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico) e o **CPP** (ácido 3-(2-caboxipirazino-4-il)-propIL-1-fosfônico); e o canal iônico operado pelo NMDA é bloqueado pela **cetamina** e **fenciclidina**
- O **NBQX** (2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoIL-benzoquino-xalina) é um antagonista dos receptores AMPA e cainato
- Os receptores NMDA exigem baixas concentrações de glicina como um coagonista, em adição ao glutamato; o **ácido 7-clorocinurênico** bloqueia essa ação da glicina
- A ativação do receptor NMDA é aumentada pelas poliaminas endógenas, tais como a **espermina**, agindo em um local modulador que é bloqueado pelo **ifemprodil**
- A entrada de quantidades excessivas de Ca^{2+} produzida pela ativação do receptor NMDA pode resultar na morte celular – excitotoxicidade (ver Capítulo 41)
- Os receptores metabotrópicos do glutamato ($mGlu_{1\text{-}8}$) são receptores diméricos acoplados à proteína G. Os receptores $mGlu_1$ e $mGlu_5$ acoplam-se, por intermédio de G_q, para a formação de trisfosfato de inositol e liberação de Ca^{2+} intracelular. Eles

têm sua função na plasticidade sináptica e na excitotoxicidade mediadas pelo glutamato. Os outros receptores mGlu acoplam-se à G_i/G_o e inibem a liberação do neurotransmissor, e, o mais importante, liberam glutamato

- Agonistas e antagonistas metabotrópicos específicos do glutamato estão disponíveis como moduladores positivos e negativos.

O GABA funciona como transmissor inibitório em muitas vias diferentes do SNC. Cerca de 20% dos neurônios do SNC são GABAérgicos; a maioria é de interneurônios curtos, porém há alguns tratos GABAérgicos longos, por exemplo, do estriado para a substância negra e para globo pálido (ver Capítulo 41 e Figura 41.4). A distribuição generalizada do GABA – o GABA serve como transmissor de cerca de 30% das sinapses no SNC – e o fato de que praticamente todos os neurônios são sensíveis ao seu efeito inibitório sugerem que sua função seja ubíqua no cérebro. O fato de antagonistas como a **bicuculina** induzirem convulsões ilustra a importância do papel inibitório contínuo do GABA no cérebro.

RECEPTORES GABA | ESTRUTURA E FARMACOLOGIA

O GABA age em dois tipos distintos de receptor: os receptores $GABA_A$ são canais regulados por ligante, enquanto os receptores $GABA_B$ são acoplados à proteína G.

Receptores $GABA_A$

Os receptores $GABA_A$[9] são membros da família de *alça cys* dos receptores, que também inclui os receptores glicina, nicotínico e $5\text{-}HT_3$ (ver Capítulo 3, Figura 3.5). Eles são pentâmeros, feitos de diferentes subunidades.

O leitor não deve se desesperar ao ser informado de que o receptor $GABA_A$ de 19 subunidades foi clonado (α1-6, β1-3, γ-3, δ, ε, θ, π e ρ1-3) e que também existem variantes de algumas subunidades. Embora o número de combinações possíveis seja enorme, somente algumas dúzias foram encontradas. As mais comuns são as subunidades α1β2 2 (de longe, a mais abundante), α2β3γ2 e α3β3γ2. Para formar o pentâmero, cada receptor contém duas subunidades α, duas β e uma γ organizadas em um círculo, na sequência α-β-α-β- , ao redor do poro, quando visto do lado extracelular da membrana. O GABA liga-se a cada

uma das interfaces situadas entre as subunidades α e β, enquanto os benzodiazepínicos (ver Capítulo 45) se ligam na interface α/γ Recentemente, apresentou-se um novo local de ligação dos benzodiazepínicos na interface α/β, mas a sua função ainda não é clara. Os receptores que contêm diferentes subunidades α e γ exibem sensibilidade diferenciada aos benzodiazepínicos e medeiam diferentes padrões de resposta a esses fármacos. Isso levanta a tentadora perspectiva do desenvolvimento de novos agentes com maior seletividade e potencialmente menos efeitos adversos. Portanto, os receptores $GABA_A$ devem ser vistos como um grupo de receptores que exibem diferenças sutis nas suas propriedades fisiológicas e farmacológicas.

Os receptores $GABA_A$ estão predominantemente localizados pós-sinapticamente e medeiam tanto a inibição pós-sináptica rápida quanto a tônica. O canal $GABA_A$ é seletivamente permeável ao Cl^- e, uma vez que o equilíbrio de Cl^- entre o potencial de membrana e o potencial em repouso é normalmente negativo, essa maior permeabilidade ao Cl^- hiperpolariza a célula à medida que os íons Cl^- penetram, reduzindo assim a sua excitabilidade.[10] Nas células pós-sinápticas, os receptores $GABA_A$ estão localizados tanto em áreas de contato sináptico quanto extrassináptico (Figura 39.8 e Farrant e Nusser, 2005). Portanto, o receptor GABA produz inibição por atuar tanto como transmissor rápido "ponto a ponto" quanto como neuromodulador por "ação a longa distância", visto que os receptores $GABA_A$ extrassinápticos podem ser tonicamente ativados pelo GABA que se difundiu para longe do seu local de liberação. Os $GABA_A$ extrassinápticos contêm subunidades α4 e α6, assim como uma subunidade δ. Eles têm maior afinidade pelo GABA e mostram ter menor dessensibilização do que os receptores sinápticos, sendo também altamente sensíveis aos agentes anestésicos comuns (ver Capítulo 42) e etanol (ver Capítulo 49).

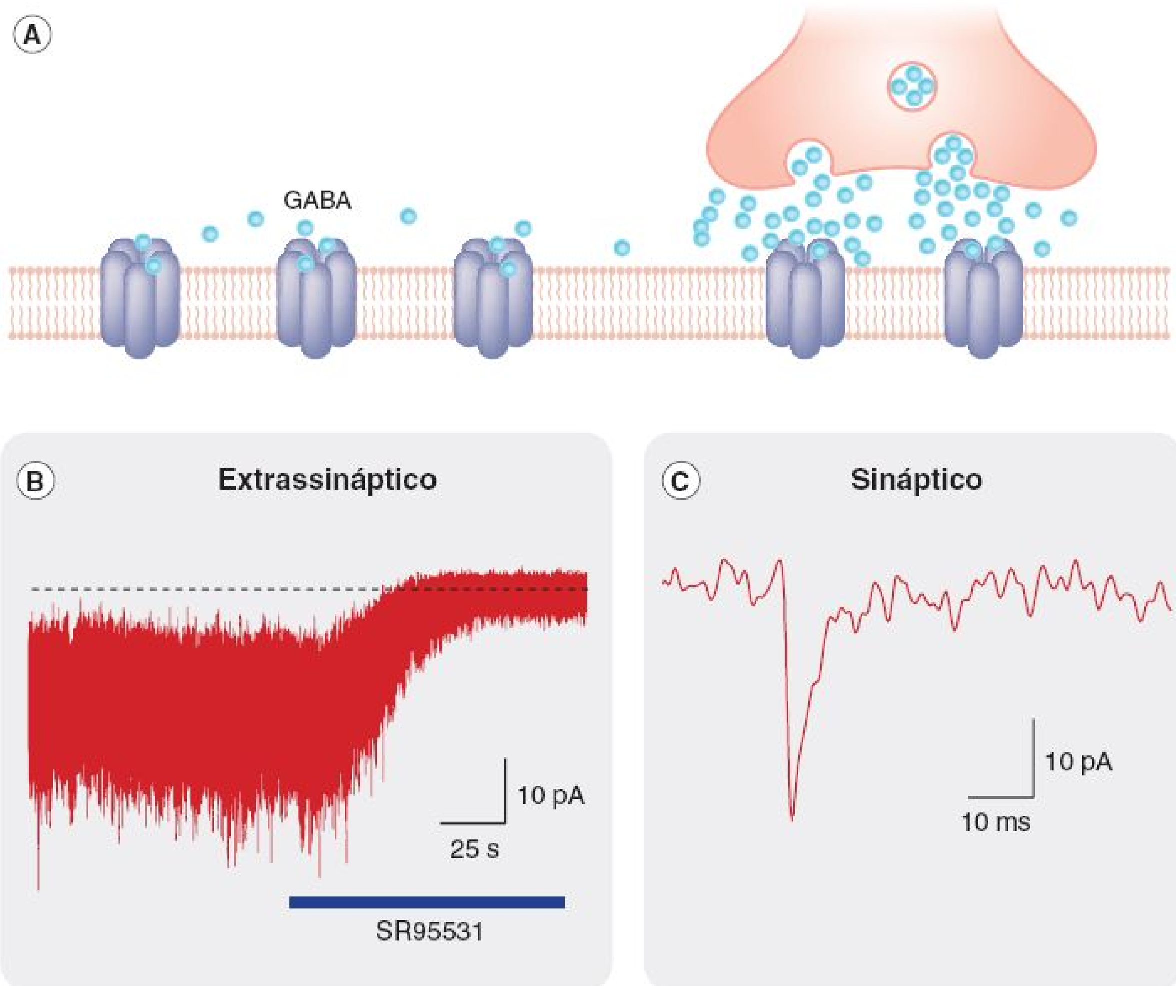


Figura 39.8 **Receptores $GABA_A$ sinápticos e extrassinápticos. A.** Diagrama que apresenta os receptores $GABA_A$ nos locais sinápticos e extrassinápticos na membrana plasmática. Os *pontos azuis* representam as moléculas de GABA. **B.** A ativação tônica dos receptores $GABA_A$ extrassinápticos dá origem a uma corrente interna estável (*a distância da base é indicada pela linha tracejada*) e a um aumento de "ruído" no traçado. A corrente é bloqueada pelo antagonista do receptor $GABA_A$, SR95531. **C.** A liberação fásica do GABA a partir dos terminais pré-sinápticos provoca uma corrente sináptica rápida (*desvio descendente acentuado*). Observe as diferentes variações na escala temporal em **B** e **C**. (Imagem cortesia de M. Usowicz.)

Receptores $GABA_B$

Os receptores $GABA_B$ (Bettler *et al.*, 2004) estão localizados pré e pós-sinapticamente. Eles são receptores acoplados à proteína G classe C que se liga

por meio de G_i/G_o para inibir os canais de cálcio operados por voltagem (reduzindo, assim, a liberação do transmissor), abrir os canais de potássio (reduzindo, assim, a excitabilidade pós-sináptica) e inibir a adenilato ciclase.

▼ Para os receptores $GABA_B$, o receptor funcional é um dímero (ver Capítulo 3), que consiste em duas diferentes subunidades transmembrana sétuplas, B1 e B2, mantidas juntas por interação do tipo novelo/novelo entre as caudas C-terminais. Na ausência de B2, a subunidade B1 não se dirige para a membrana plasmática, visto que possui um sinal de retenção do retículo endoplasmático. A interação de B1 com B2 mascara o sinal de retenção que facilita o direcionamento para a membrana. A ativação do dímero é resultado da ligação do GABA ao domínio extracelular de B1, que tem o "formato de armadilha" (embora a subunidade B2 apresente um domínio similar), enquanto é a subunidade B2 que interage e ativa a proteína G (Figura 39.9).

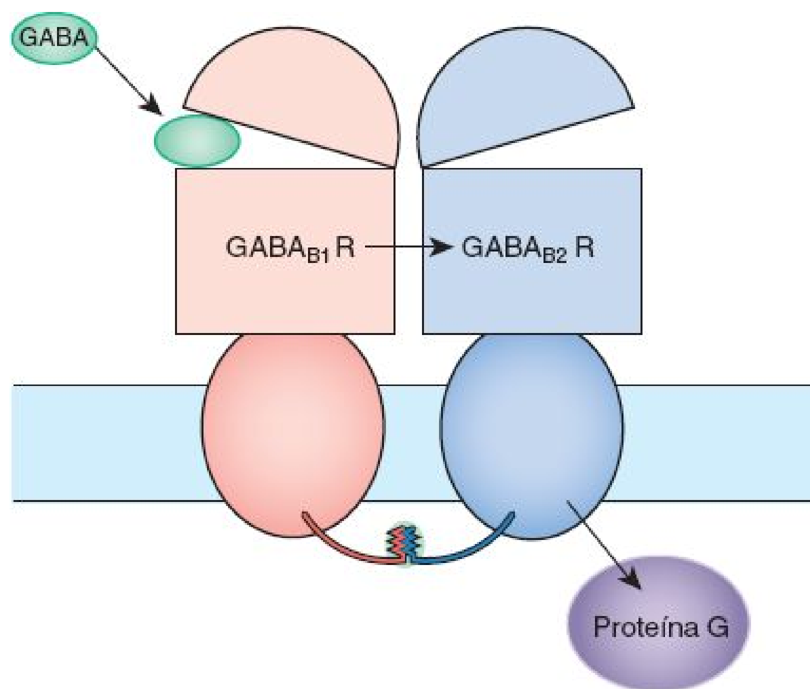


Figura 39.9 **Estrutura dimérica do receptor $GABA_B$.** O receptor é formado por duas subunidades de domínios transmembrana sétuplos mantidos juntos pela interação novelo/novelo entre as caudas C-terminais. A ativação do receptor ocorre quando o GABA se liga ao domínio extracelular da subunidade B1

(semelhante a uma armadilha, pois fecha-se instantaneamente quando o GABA se liga). Isso produz uma alteração alostérica na subunidade B2, a qual é acoplada à proteína G. (Adaptada de Kubo, Y., Tateyama, M., 2005. Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. Curr. Opin. Neurobiol. 15, 289-295.)

FБRMACOS QUE ATUAM SOBRE OS RECEPTORES GABA

Receptores $GABA_A$

Os receptores $GABA_A$ são semelhantes aos receptores NMDA porque os fármacos podem agir em diferentes locais (ver Figura 39.5), incluindo:

- O ponto de ligação do GABA
- Vários pontos moduladores
- O canal iônico.

Há evidências cada vez maiores de que diferentes subtipos de receptores diferem em suas propriedades farmacológicas.

Os receptores $GABA_A$ são o alvo para vários fármacos com ação central, notavelmente os benzodiazepínicos (ver Capítulo 45), o álcool (ver Capítulo 49), os barbitúricos, os neuroesteroides (ver adiante, Tabela 39.3) e muitos anestésicos gerais (ver Capítulo 42). Os principais agonistas, antagonistas e substâncias moduladoras que agem nos receptores GABA são mostrados na Tabela 39.3.

O **muscimol**, derivado de um cogumelo alucinógeno, assemelha-se quimicamente ao GABA (ver Figura 39.3) e é um poderoso agonista do receptor $GABA_A$. Um análogo sintético, o **gaboxadol**, é um agonista parcial que foi desenvolvido como fármaco hipnótico (ver Capítulo 45), porém já foi retirado do mercado. A **bicuculina**, um composto convulsivante que ocorre naturalmente, é um antagonista específico que bloqueia o potencial sináptico inibitório rápido na maioria das sinapses do SNC. A **gabazina**, um análogo sintético do GABA, é similar. Esses compostos são ferramentas experimentais úteis, porém não têm aplicações terapêuticas.

Os **benzodiazepínicos**, que têm potentes efeitos sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes (ver Capítulo 45), potencializam seletivamente os efeitos do GABA em alguns receptores $GABA_A$, dependendo da composição da subunidade do receptor. Eles se ligam com alta afinidade a um local alostérico

acessório no receptor $GABA_A$, de modo que a ligação ao GABA é facilitada e seu efeito agonista é realçado. Inversamente, os agonistas inversos no local de benzodiazepínicos (p. ex., Ro15-4513) reduzem a ligação do GABA e são ansiogênicos e pró-convulsivantes – provavelmente, não terão aplicações terapêuticas!

Os moduladores que também reforçam a ação do GABA, porém cujo local de ação está menos bem-definido que o dos benzodiazepínicos (mostrados como "moduladores do canal" na Figura 39.5), incluem outros depressores do SNC, tais como os barbitúricos, agentes anestésicos (ver Capítulo 42) e neuroesteroides. Os neuroesteroides (Lambert *et al.*, 2009) são compostos que se relacionam com os hormônios esteroides, porém agem para reforçar a ativação dos receptores $GABA_A$ – os que contêm subunidades δ demonstraram ser mais sensíveis. Curiosamente, eles incluem os metabólitos da progesterona e dos andrógenos, que são formados no SNC e que supostamente têm um papel fisiológico. Os neuroesteroides sintéticos incluem a **alfaxalona**, desenvolvida como um agente anestésico (ver Capítulo 42).

Tabela 39.3 Propriedades dos receptores dos aminoácidos inibidores.

	$GABA_A$				
	Ponto receptor	**Ponto modulador (benzodiazepínico)**	**Ponto modulador (outros)**	**$GABA_B$**	**Glicina**
Agonista(1s) endógeno(s)	GABA	Desconhecidos, vários postulados (ver texto)	Vários neuroesteroides (p. ex., metabólitos da progesterona)	GABA	Glicina β-Alanina Taurina
Outro(s) agonista(s)	Muscimol Gaboxadol (THIP,[a] agonista parcial)	Benzodiazepínicos ansiolíticos (p. ex., diazepam)	Barbitúricos Anestésicos esteroides (p. ex., alfaxolona)	Baclofeno	—
Antagonista(s)	Bicuculina Gabazina	Flumazenil (agonista inverso?)	—	2-Hidroxissaclofeno	Estricnina

		CGP 35348 e outros	
Bloqueador de canal	Picrotoxina[b]	Não se aplica	—
Mecanismo(s) efetor(es)	Canal de cloro controlado por ligante	Receptor acoplado à proteína G; inibição dos canais de Ca^{2+}, ativação dos canais de K^{+}, inibição da adenilato ciclase	Canal de cloro controlado por ligante
Localização	Generalizada; principalmente pós-sináptico	Pré e pós-sináptica Generalizada	Pós-sináptica Principalmente no tronco encefálico e na medula espinal
Função	Inibição pós-sináptica (pips rápido) e inibição tônica	Inibição pré-sináptica (diminuição da entrada de Ca^{2+}) Inibição pós-sináptica (aumento da permeabilidade ao K^{+})	Inibição pós-sináptica (pips rápido)

[a]THIP é uma abreviação do nome químico do gaboxadol. Relata-se que apresenta preferência por receptores $GABA_A$ extrassinápticos que contêm subunidades δ.

[b]A picotroxina também bloqueia alguns receptores de glicina.

pips, potencial inibitório pós-sináptico.

A **picrotoxina,** um produto fitoterapêutico, é um convulsivante que bloqueia o receptor $GABA_A$ do canal de cloro e, desse modo, bloqueia o efeito

inibitório pós-sináptico do GABA. Também bloqueia os receptores de glicina. Não tem utilização terapêutica.

Receptores $GABA_B$

Quando a importância do GABA como transmissor inibitório foi reconhecida, pensou-se que uma substância GABA-símile pudesse ser comprovadamente efetiva no controle da epilepsia e de outros estados convulsivos; como o próprio GABA não penetra na barreira hematencefálica, análogos mais lipofílicos do GABA foram procurados; um deles, o **baclofeno** (ver Figura 39.3), foi introduzido em 1972. Ao contrário do GABA, suas ações não são bloqueadas pela bicuculina. Esses achados levaram ao reconhecimento do receptor $GABA_B$, do qual o baclofeno é agonista seletivo. O baclofeno é usado para tratar a espasticidade e distúrbios motores relacionados (ver Capítulo 46); tem, também, sido testado no tratamento da dependência de álcool e opioides (ver Capítulo 50), mas os resultados não têm sido conclusivos.

Os antagonistas competitivos do receptor $GABA_B$ incluem vários compostos experimentais (p. ex., **2-hidroxissaclofeno** e compostos mais potentes, com penetração cerebral aprimorada, tais como o CGP 35348). Testes em animais mostraram que esses compostos produzem apenas efeitos leves na função do SNC (em contraste com os poderosos efeitos convulsivantes dos antagonistas $GABA_A$). O principal efeito observado foi, de maneira paradoxal, a ação antiepiléptica, especificamente em um modelo animal de ausência de convulsões (ver Capítulo 46), em conjunto com reforço da atuação cognitiva. No entanto, tal como em muitas áreas da farmacologia, essa possibilidade não resultou no desenvolvimento de um novo fármaco terapêutico.

γ-Hidroxibutirato

O γ-hidroxibutirato (**oxibato de sódio** ou GHB; Wong *et al.*, 2004) ocorre naturalmente no cérebro como resultado da síntese de GABA. Uma vez que se trata de um fármaco sintético, pode ser utilizado no tratamento da narcolepsia e do alcoolismo. Além disso, tornou-se apreciado pelos fisioculturistas devido à capacidade de liberação do hormônio de crescimento e também pelos notívagos, dados os seus efeitos de euforia e desinibição. É também usado como intoxicante e uma das substâncias usadas no golpe, popularmente conhecido com "Boa noite cinderela", sendo fatal em doses mais elevadas. Tal como

muitas substâncias de uso abusivo (ver Capítulo 50), ativa "vias de recompensa" no cérebro e a sua utilização é atualmente ilícita na maior parte dos países. O GHB é um agonista nos receptores $GABA_A$ que contêm subunidades α4 e δ e um agonista parcial fraco nos receptores $GABA_B$. Além disso, tem sido postulado um receptor GHB específico, mas a evidência para a sua existência ainda não é convincente.

GLICINA

A glicina é um importante neurotransmissor inibitório na medula espinal e no tronco encefálico. Está presente em concentrações particularmente elevadas (5 mol/g) na substância cinzenta da medula espinal. Aplicada ionoforeticamente aos neurônios motores ou aos interneurônios, ela produz hiperpolarização inibitória que é indistinguível da resposta sináptica inibitória. A **estricnina**, veneno convulsivante que age principalmente na medula espinal, bloqueia tanto a resposta inibitória sináptica quanto a resposta à glicina. Isso, em conjunto com as medidas diretas da liberação de glicina em resposta à estimulação nervosa, oferece forte evidência de seu papel transmissor fisiológico. A **β-alanina** tem efeitos farmacológicos e padrão de distribuição muito semelhantes aos da glicina, porém sua ação não é bloqueada pela estricnina.

O efeito inibitório da glicina é bastante diferente de seu papel de facilitadora da ativação dos receptores NMDA (p. 490).

▼ O receptor da glicina (Dutertre *et al.*, 2012) assemelha-se ao receptor $GABA_A$ no fato de ser um canal de cloro operado por ligante pentamérico da alça *cys*. Não existem receptores metabotrópicos específicos para a glicina. Foram clonadas cinco subunidades de receptores de glicina (α1-4, β), e, aparentemente, no cérebro adulto, a principal forma de receptores de glicina é um complexo heterômero de subunidades α e β, provavelmente com uma estequiometria de 2α e 3β. Os homômeros deformados apenas de subunidades α podem formar glicina e estricnina e ser sensíveis a estas, indicando que o local de ligação desses fármacos é na subunidade α. Podem também ser muito mais sensíveis ao bloqueio de canal pela **picrotoxina** do que os receptores compostos por subunidades α e β.

Os receptores de glicina estão envolvidos na regulação dos ritmos respiratórios, do controle motor e do tônus muscular, bem como no processamento dos sinais da dor. Foram identificadas mutações do receptor em alguns distúrbios neurológicos associados a espasmos musculares e hiperexcitabilidade reflexa. Até agora não existem fármacos terapêuticos que atuem especificamente na modificação dos receptores de glicina.

A **toxina tetânica**, toxina bacteriana semelhante à **toxina botulínica** (ver Capítulo 14), age seletivamente para impedir a liberação de glicina dos interneurônios inibidores na medula espinal, causando hiperexcitabilidade reflexa excessiva e violentos espasmos musculares (contratura da mandíbula).[11]

A glicina é removida do espaço extracelular por dois transportadores, GlyT1 e GlyT2 (Eulenburg *et al.*, 2005). GlyT1 está primariamente localizado nos astrócitos e é expresso pela maior parte das regiões no SNC. Por outro lado, GlyT2 é expresso nos neurônios glicinérgicos na medula espinal, córtex cerebral e cerebelo. O inibidor de GliT1 **bitopertina** fracassou na fase III de ensaios clínicos para o tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia (ver Capítulo 47). Pensava-se que os inibidores GlyT2 tivessem potencial como analgésicos.

CONSIDERA3XES FINAIS

O estudo dos aminoácidos e seus receptores no cérebro foi um dos campos mais ativos de pesquisa nos últimos 30 anos, e a quantidade de informação disponível é prodigiosa. Esses sistemas de sinalização foram implicados de maneira especulativa em quase todos os tipos de alterações neurológicas e psiquiátricas, e a indústria farmacêutica despendeu grande esforço para identificar ligantes específicos – agonistas, antagonistas, moduladores, inibidores enzimáticos, inibidores de transporte – desenhados para influenciá-los. Embora tenha surgido uma ampla série de compostos farmacologicamente irrepreensíveis e muitos ensaios clínicos tenham sido realizados, graças à falta de eficácia e a efeitos adversos graves houve muito poucos avanços terapêuticos. A visão otimista é que a melhor compreensão das funções particulares de muitos dos subtipos moleculares desses alvos, e o desenho de ligantes mais específicos para os subtipos levará a avanços futuros. As expectativas, entretanto, certamente diminuíram nos últimos anos.

Aminoácidos inibitórios | GABA e glicina 

- O GABA é o principal transmissor inibitório no cérebro
- Ele está presente uniformemente por todo o cérebro; há muito pouco dele nos tecidos periféricos
- O GABA é formado a partir do glutamato pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico. Sua ação é finalizada principalmente por captura, porém também por desaminação, catalisada pela GABA-transaminase
- Há dois tipos principais de receptores GABA: $GABA_A$ e $GABA_B$
- Os receptores $GABA_A$, que ocorrem sobretudo pós-sinapticamente, estão diretamente acoplados a canais de cloreto, cuja abertura reduz a excitabilidade da membrana
- O **muscimol** é agonista $GABA_A$ específico, e o convulsivante **bicuculina** é antagonista
- Outros fármacos que interagem com os receptores $GABA_A$ e com seus canais incluem:
  - Tranquilizantes benzodiazepínicos, que agem em um ponto de ligação alostérico para facilitar a ação do GABA
  - Convulsivantes, como a **picrotoxina**, que bloqueiam o canal aniônico
  - Neuroesteroides, incluindo os metabólitos endógenos da progesterona
  - Depressores do SNC, tais como barbituratos e muitos agentes anestésicos gerais, que facilitam a ação do GABA
- Os receptores $GABA_B$ são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G. Eles causam inibição pré e pós-sináptica, inibindo a abertura do canal de cálcio e aumentando a condutância do K^+. O **baclofeno** é agonista $GABA_B$ usado para tratar a espasticidade. Os antagonistas $GABA_B$ não são usados clinicamente
- A glicina é um transmissor inibitório, principalmente na medula espinal, agindo em seu próprio receptor, estrutural e funcionalmente similar ao receptor $GABA_A$
- O fármaco convulsivante **estricnina** é antagonista competitivo da glicina. A toxina tetânica age principalmente interferindo na liberação de glicina.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Aminoácidos excitatórios

Bräuner-Osborne, H., Egebjerg, J., Nielsen, E.Ø., Madsen, U., Krogsgaard-Larsen, P., 2000. Ligands for glutamate receptors: design and therapeutic prospects. J. Med. Chem. 43, 2609–2645.

Collingridge, G.L., Olsen, R.W., Peters, J., Spedding, M., 2009. A nomenclature for ligand-gated ion channels. Neuropharmacology 56, 2–5.

Ferraguti, F., Shigemoto, R., 2006. Metabotropic glutamate receptors. Cell Tissue Res. 326, 483–504.

González-Maeso, J., Ang, R.L., Yuen, T., et al., 2008. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 452, 93–99.

Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., et al., 2009. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. Brain Res. Rev. 60, 43–56.

Harvey, R.J., Yee, B.K., 2013. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. Nat. Rev. Drug Discov. 12, 866–885.

Jensen, A.A., Fahlke, C., Bjørn-Yoshimoto, W.E., Bunch, L., 2015. Excitatory amino acid transporters: recent insights into molecular mechanisms, novel modes of modulation and new therapeutic possibilities. Curr. Opin. Pharmacol. 20, 116–123.

Jane, D.E., Lodge, D., Collingridge, G.L., 2009. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. Neuropharmacology 56, 90–113.

Lynch, G., 2006. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. Curr. Opin. Pharmacol. 6, 82–88. (*Relatório dos novos pontos alostéricos nos receptores de NMDA*)

Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G.L., et al., 2011. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. Neuropharmacology 60, 1017–1041. (*Uma análise extensa dos desenvolvimentos científicos nessa área e a potencial importância no desenvolvimento de novos fármacos*)

Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., et al., 2010. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation and function. Pharmacol. Rev. 62, 405–496.

Watkins, J.C., Jane, D.E., 2006. The glutamate story. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), S100–S108. (*Uma história breve e envolvente escrita por um dos pioneiros da descoberta do glutamato como um transmissor do SNC*)

Zhu, S., Paoletti, P., 2015. Allosteric modulators of NMDA receptors: multiple sites and mechanisms. Curr. Opin. Pharmacol. 20, 14–23. (*Revisão de locais alostéricos nos receptores NMDA*)

Aminoácidos inibitórios

Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., Gassmann, M., 2004. Molecular structure and function of $GABA_B$ receptors. Physiol. Rev. 84, 835–867. (*Artigo de revisão abrangente escrito pela equipe que clonou pela primeira vez o receptor do $GABA_B$ e descobriu sua estrutura heterodimérica incomum*)

Dutertre, S., Becker, C.M., Betz, H., 2012. Inhibitory glycine receptors: an update. J. Biol. Chem. 287, 40216–40223.

Eulenburg, V., Armsen, W., Betz, H., Gomez, J., 2005. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. Trends Biochem. Sci. 30, 325–333.

Farrant, M., Nusser, Z., 2005. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of $GABA_A$ receptors. Nat. Rev. Neurosci. 6, 215–229.

Lambert, J.J., Cooper, M.A., Simmons, R.D., Weir, C.J., Belelli, D., 2009. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. Psychoneuroendocrinology 34 (Suppl. 1), S48–S58.

Naffaa, M.M., Hung, S., Chebib, M., Johnston, G.A.R., Hanrahan, J.R., 2017. GABA-receptors: distinctive functions and molecular pharmacology. Br. J. Pharmacol. 174, 1881–1894.

Olsen, R.W., Sieghart, W., 2008. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ-aminobutyric $acid_A$ receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. Pharmacol. Rev. 60, 243–260. (*Relatório do subcomitê de nomenclatura IUPHAR que contém uma extensa discussão sobre os subtipos de receptores $GABA_A$, dependendo da sua composição de subunidades. Também contém recomendações sobre o fato de os receptores $GABA_C$ serem considerados subtipos dos receptores $GABA_A$*)

Wong, C.G.T., Gibson, K.M., Snead, O.C., 2004. From street to brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. Trends Pharmacol. Sci. 25, 29–34. (*Pequeno artigo de revisão*)

Aspectos fisiológicos

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2015. Neuroscience: Exploring the Brain, fourth ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore. (*Importante livro-texto de neurociência que discute em detalhes a potencialização a longo prazo dos mecanismos de memória*)

Bliss, T.V., Cooke, S.F., 2011. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. Clinics (Sao Paulo) 66 (Suppl. 1), 3–17.

Connor, S.A., Wang, Y.T., 2016. A place at the table: LTD as a mediator of memory genesis. Neuroscientist 22, 359–371. (*Uma atualização do papel da DLP na memória*)

Kessels, H.W., Malinow, R., 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. Neuron 61, 340–350.

Khahk, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. J. Auton. Nerv. Syst. 81, 110–121. (*Descreve como a ativação dos canais de cálcio dependentes de ligantes pode tanto aumentar quanto inibir a liberação do nerotransmissor*)

Massey, P.V., Bashir, Z.I., 2007. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. Trends Neurosci. 30, 176–184.

Nicoll, R.A., 2017. A brief history of long-term potentiation. Neuron 93, 281–290.

[1] O **perampanel**, um antagonista não competitivo do receptor AMPA, foi aprovado para o tratamento da epilepsia (ver Capítulo 46). A **memantina**, um antagonista do NMDA, licenciada para o tratamento da doença de Alzheimer de moderada a grave (ver Capítulo 41), tem sido usada há algum tempo, assim como o anestésico dissociativo **cetamina**, bloqueador do canal de NMDA (ver Capítulo 42).

[2] No passado, os receptores AMPA e de cainato eram frequentemente agrupados juntos, como receptores AMPA/cainato ou não NMDA; porém cada um contém composições distintas de subunidades e não devem ser agrupados juntos.

[3] Um comitê internacional foi criado para colocar ordem nesse campo; no entanto, apesar da lógica de suas recomendações, a maneira como serão aceitas ainda deve ser observada (ver Collingridge *et al.*, 2009 e <www.guidetopharmacology.org>). Os cientistas podem ficar muito estagnados em suas próprias maneiras.

[4] No SNC, os canais iônicos pré-sinápticos dependentes de ligantes, como os receptores cainato e NMDA, assim como o receptor nicotínico e P2X (ver Capítulo 40), controlam a liberação de neurotransmissor. Uma explicação sobre como esse controle pode tanto facilitar quanto inibir é oferecida por Khahk e Henderson (2000).

[5] Surpreendentemente, por ser o enantiômero "errado" para os aminoácidos dos organismos superiores. Apesar disso, os vertebrados contêm enzimas específicas e transportadores para esse D-aminoácido, que é abundante no cérebro.

[6] Propôs-se que os receptores mGlu possam formar heterodímeros com os receptores não mGlu, tais como o receptor 5-HT_{2A} (González-Maeso *et al.*, 2008).

[7] A síndrome do X frágil é causada pela mutação de um único gene no cromossomo X. Afeta cerca de 1:4.000 crianças de ambos os sexos e provoca retardamento mental, autismo e perturbações motoras.

[8] Foi sugerido que o GABA poderia também ser sintetizado no cérebro a partir da putrescina pela ação da diamina oxidase e da aldeído desidrogenase.

[9] O comitê de nomenclatura da IUPHAR recomendou (Olsen e Sieghart, 2008) que os receptores anteriormente referidos como receptores "$GABA_C$", porque são insensíveis à bicuculina, aos benzodiazepínicos e ao baclofeno, deveriam ser subtipos da família dos receptores $GABA_A$, uma vez que são canais pentaméricos Cl^- – canais permeáveis ligados por ligantes e que englobam conjuntos de subunidades e homoméricas e heteroméricas. São referidos como receptores GAB_A-rho e $GABA_A$--. A sua importância funcional vem sendo gradualmente estudada (Naffaa *et al.*, 2017).

[10] Durante o desenvolvimento inicial do cérebro (no qual o GABA desempenha um papel importante) e também em algumas regiões do cérebro adulto, o GABA tem um efeito excitatório em vez de inibidor, porque a concentração intracelular de Cl^- está relativamente elevada, de forma que o potencial de equilíbrio é positivo em relação ao potencial de membrana.

[11] A toxina botulínica (também conhecida como botox) e, a seguir, a toxina tetânica detêm o prêmio para as duas substâncias mais mortais, com LD_{50}s de cerca de 1 e 3 ng/kg. Isso significa que 1 g de cada uma delas é suficiente para matar cerca de 8 milhões de pessoas, ou que 935 g poderiam potencialmente aniquilar a população global inteira!

Outros Transmissores e Moduladores

40

CONSIDERA3XES GERAIS

As principais "aminas" transmissoras no sistema nervoso central (SNC), especificamente norepinefrina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) e acetilcolina (ACh), são descritas neste capítulo, com uma breve revisão dos outros mediadores, incluindo histamina, melatonina e purinas. As monoaminas foram os primeiros transmissores do SNC a serem identificados, e durante os anos 1960, uma combinação de neuroquímica e neurofarmacologia levou a muitas descobertas importantes sobre seus papéis e a capacidade de tais fármacos influenciarem esses sistemas. As aminas mediadoras diferem dos transmissores aminoácidos, discutidos no Capítulo 39, por estarem localizadas em pequenas populações de neurônios com corpos celulares no tronco encefálico e na parte basal do prosencéfalo, que se projetam difusamente, tanto rostralmente para áreas corticais e outras e, em alguns casos, caudalmente para a medula espinal. Esses neurônios estão amplamente associados a comportamentos de nível elevado (p. ex., emoção, cognição e consciência), e não a excitação ou inibição sináptica localizada.[1] Mais recentemente, os "transmissores gasosos" – tais como óxido nítrico (NO), dióxido de carbono e sulfeto de hidrogênio (ver Capítulo 21) – e os endocanabinoides (ver Capítulo 20) ganharam visibilidade, sendo discutidos no final deste capítulo. A outra classe importante de mediadores do SNC, os neuropeptídios, aparece nos capítulos finais desta seção.

INTRODU3ГO

Embora saibamos bastante sobre muitos mediadores diferentes, seus receptores cognatos e os mecanismos de sinalização em nível celular, ao descrever seus efeitos na função cerebral e no comportamento, caímos em termos relativamente crus – os psicofarmacologistas apertarão nossos pescoços por subestimarmos desse modo a sofisticação de suas medidas –, como “coordenação motora”, “alerta”, “comprometimento cognitivo” e “comportamento exploratório”. A distância entre esses dois níveis de compreensão ainda frustra os melhores esforços em ligar a ação do fármaco no aspecto molecular e a ação do fármaco no aspecto terapêutico. Os enfoques atuais, como o uso de tecnologia com animal transgênico (ver Capítulo 8) e técnicas não invasivas de imagem, estão ajudando a forjar paralelos, mas o caminho a trilhar ainda é longo.

Mais detalhes sobre o conteúdo deste capítulo podem ser encontrados em Iversen *et al*. (2009) e Nestler *et al*. (2015).

NOREPINEFRINA

Os processos básicos responsáveis por síntese, armazenamento e liberação da norepinefrina são os mesmos no SNC e na periferia (ver Capítulo 15). No SNC, a inativação da norepinefrina liberada ocorre por meio da captura neuronal ou do metabolismo, principalmente pela via da *monoamina oxidase*, *aldeído redutase* e *catecol*-O-*metil transferase* mediada para 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG) (ver Figura 15.3).

VIAS NORADRENйRGICAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Embora o papel transmissor da norepinefrina no encéfalo já fosse suspeitado nos anos 1950, a análise detalhada de sua distribuição neural só se tornou possível quando a técnica da fluorescência, baseada na formação de um derivado fluorescente das catecolaminas, quando os tecidos são expostos ao formaldeído, foi desenvolvida por Falck e Hillarp. Mapas detalhados da via dos neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos nos animais de laboratório foram produzidos e, posteriormente, confirmados nos cérebros humanos. Os corpos celulares dos neurônios adrenérgicos ocorrem

em pequenos grupos na *ponte* e no *bulbo*, e eles enviam extensas ramificações de axônios para muitas outras partes do encéfalo e da medula espinal (Figura 40.1). O grupo mais proeminente é o *locus coeruleus* (LC), localizado na ponte. Embora ele contenha apenas cerca de 10.000 neurônios nos seres humanos, os axônios, dispostos em um discreto *feixe prosencefálico medial*, originam muitos milhões de terminais nervosos noradrenérgicos em todo o córtex, hipocampo, tálamo, hipotálamo e cerebelo. Esses terminais nervosos não formam contatos sinápticos distintos, mas parecem liberar o transmissor de modo um pouco difuso. O LC também se projeta para a medula espinal e está envolvido no controle descendente das vias da dor (ver Capítulo 43).

Outros neurônios noradrenérgicos situam-se próximo ao LC, na ponte e no bulbo, e projetam-se para a amígdala, o hipotálamo, o hipocampo e para outras partes do prosencéfalo, bem como para a medula espinal. Um grupo menor de neurônios adrenérgicos, que libera epinefrina em vez de norepinefrina, situa-se mais ventralmente no tronco encefálico. Essas células contêm feniletanolamina *N*-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina (ver Capítulo 15), e projetam-se principalmente para a ponte, o bulbo e o hipotálamo. Sabe-se muito pouco sobre elas, porém acredita-se que sejam importantes para o controle cardiovascular.

ASPECTOS FUNCIONAIS

Com exceção do receptor β_3-adrenérgico, todos os receptores adrenérgicos (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1 e β_2)[2] são expressos no SNC (Bylund, 2007). São receptores acoplados à proteína G que interagem com uma variedade de mecanismos efetores (ver Tabela 15.1). O papel dos receptores α_1-adrenérgicos no SNC é pouco conhecido. Encontram-se amplamente distribuídos, localizados tanto nos neurônios pós-sinápticos quanto nas células da glia, e podem estar envolvidos no controle motor, na cognição e no medo. Os receptores α_2-adrenérgicos estão localizados nos neurônios noradrenérgicos (em ambas as regiões somatodendríticas e terminais nervosos, nos quais funcionam como autorreceptores inibitórios ativados pela norepinefrina liberada localmente), assim como nos neurônios não noradrenérgicos pós-sinápticos. Estão envolvidos no controle de pressão

sanguínea (ver adiante), sedação (agonistas α_2 como a **medetomidina** são utilizados como anestésicos na prática veterinária) e analgesia. Os receptores β_1 são encontrados em córtex, estriado e hipocampo, enquanto os receptores β_2 são amplamente encontrados no cerebelo. Foram implicados nos efeitos a longo prazo dos fármacos antidepressivos, porém ainda não se sabe como (ver Capítulo 48).

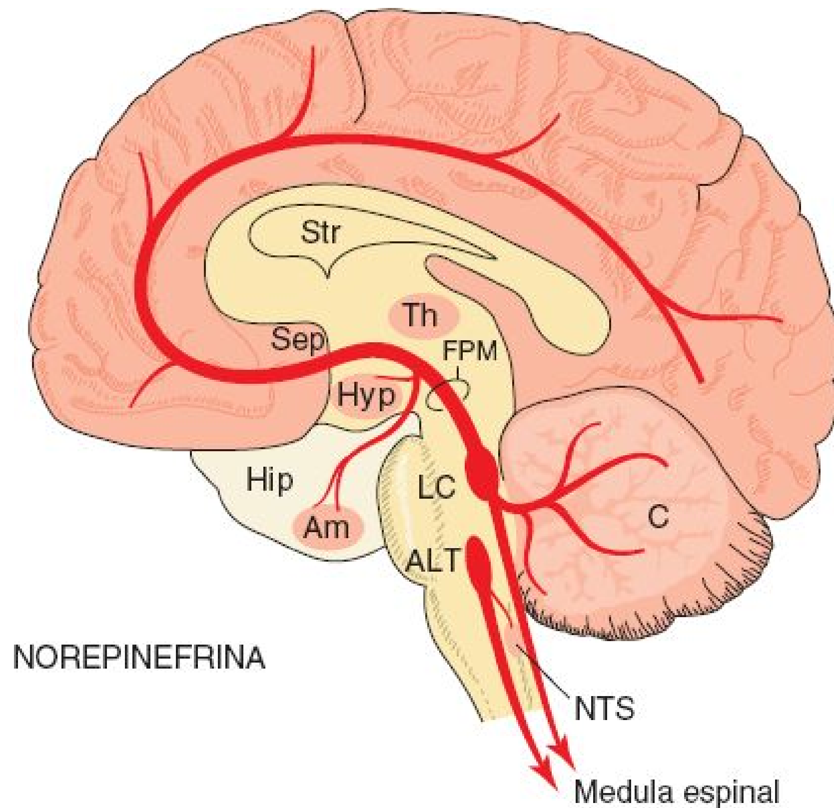


Figura 40.1 Diagrama simplificado das vias da norepinefrina no encéfalo. A localização dos principais grupos de corpos celulares e dos tratos das fibras está em *cor laranja*. As *áreas sombreadas mais claras* mostram a localização dos terminais noradrenérgicos. *Am*, núcleo amigdaloide; *C*, cerebelo; *Hip*, hipocampo; *Hyp*, hipotálamo; *LC*, *locus coeruleus*; *ALT*, área lateral tegmental, parte da formação reticular; *FPM*, feixe prosencefálico medial; *NTS*, núcleo do trato solitário (núcleo sensitivo do vago); *Sep*, septo; *Str*, corpo estriado; *Th*, tálamo.

Pesquisas sobre o antagonista dos receptores α_2-adrenérgicos, **idazoxano**, levaram à identificação de outros possíveis "receptores da imidazolina" (Nikolic e Agbaba, 2012). Esses são o receptor I_1, que

desempenha um papel no controle central da pressão sanguínea (ver Capítulo 23); o receptor I_2, que não é um verdadeiro receptor farmacológico (ver Capítulo 1), mas um local de ligação alostérica na enzima monoamina oxidase, e o receptor I_3, presente no pâncreas, com um papel na regulação da secreção de insulina.

■ Alerta e humor

A atenção foi focalizada principalmente no LC, que é a fonte da maior parte da norepinefrina liberada no encéfalo, e de onde a atividade neuronal pode ser medida com eletrodos implantados. Os neurônios do LC estão silentes durante o sono, e sua atividade aumenta com o alerta comportamental. Os estímulos "para despertar", de tipo não familiar ou ameaçador, excitam esses neurônios muito mais efetivamente que os estímulos usuais. Os fármacos semelhantes à anfetamina, que liberam catecolaminas no encéfalo, aumentam o despertar, o alerta e a atividade exploratória (embora, nesse caso, os disparos dos neurônios do LC sejam, de fato, reduzidos pelos mecanismos de retroalimentação; ver Capítulo 49).

Há relação íntima entre o humor e os estados de alerta; os indivíduos deprimidos são em geral letárgicos e não respondem a estímulos externos. A hipótese das catecolaminas para a depressão (Capítulo 48) sugeria que ela resulta de deficiência funcional da norepinefrina em certas partes do encéfalo, enquanto a mania resulta do excesso. Isso permanece controverso, e achados posteriores sugerem que a 5-HT pode ser mais importante que a norepinefrina em relação ao humor.

■ Regulaзro da pressro sanguнnea

O papel tanto central quanto periférico, das sinapses noradrenérgicas no controle da pressão sanguínea é mostrado pela ação dos fármacos hipotensivos, tais como a **clonidina** e a **metildopa** (ver Capítulos 15 e 23), que diminuem a descarga dos nervos simpáticos emergentes do SNC. Eles causam hipotensão quando injetados localmente no bulbo ou no quarto ventrículo em quantidades muito menores que as necessárias, quando os fármacos são administrados sistemicamente. A norepinefrina e outros agonistas dos α_2-adrenorreceptores apresentam o mesmo efeito quando

injetados localmente. As sinapses noradrenérgicas no bulbo provavelmente formam parte da via reflexa barorreceptora, porque a estimulação ou o antagonismo dos α_2-adrenorreceptores, nessa parte do encéfalo, têm efeito poderoso na atividade dos reflexos barorreceptores.

As fibras noradrenérgicas ascendentes direcionam-se para o hipotálamo; e as fibras descendentes, para a região do corno lateral da medula espinal, atuando para aumentar a descarga simpática na periferia. Sugeriu-se que esses neurônios reguladores poderiam liberar epinefrina, em vez de norepinefrina, como inibidora da feniletanolamina *N*-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina, que interfere no reflexo barorreceptor.

A **moxonidina** e a **rilmenidina**são descritas como agonistas do receptor I_1 com menor atividade sobre os receptores α_2-adrenérgicos; atuam centralmente para reduzir a atividade simpática periférica, diminuindo, portanto, a resistência vascular periférica (ver Capítulo 23).

DOPAMINA

A dopamina é particularmente importante para a neurofarmacologia, porque está envolvida em várias alterações comuns da função cerebral, notadamente a doença de Parkinson, a esquizofrenia e o transtorno do déficit de atenção, bem como na dependência de fármacos e em certas alterações endócrinas. Muitos dos fármacos usados clinicamente para tratar essas situações atuam influenciando a transmissão da dopamina.

A distribuição da dopamina no encéfalo é mais restrita que a da norepinefrina. A dopamina é mais abundante no *corpus striatum* (corpo estriado), uma parte do sistema motor extrapiramidal envolvida na coordenação dos movimentos (ver Capítulo 41), e elevadas concentrações também ocorrem em certas partes do córtex frontal, do sistema límbico e do hipotálamo (onde sua liberação no suprimento sanguíneo hipofisário inibe a secreção de prolactina; ver Capítulo 34).

A síntese de dopamina segue a mesma rota que a da norepinefrina (ver Figura 15.1), especificamente a conversão de tirosina para dopa (o passo limitador da velocidade), seguida de descarboxilação para formar dopamina.

Os neurônios dopaminérgicos não contêm a dopamina β-hidroxilase e, assim, não convertem dopamina em norepinefrina.

Norepinefrina no sistema nervoso central 

- Os mecanismos para síntese, armazenamento, liberação e recaptação da norepinefrina no SNC são essencialmente os mesmos da periferia, bem como o são os receptores (ver Capítulo 15)
- Os corpos celulares noradrenérgicos direcionam-se, em grupos discretos, principalmente para a ponte e o bulbo, sendo o *locus coeruleus* um desses importantes grupos celulares
- As vias noradrenérgicas, que se dirigem principalmente para o feixe prosencefálico medial e os tratos medulares descendentes, terminam difusamente no córtex, no hipocampo, no hipotálamo, no cerebelo e na medula espinal
- As ações da norepinefrina são mediadas pelos receptores α_1, α_2, β_1 e β_2
- Acredita-se que a transmissão noradrenérgica seja importante:
  – No sistema "de alerta", controlando o despertar e o alerta
  – Na regulação da pressão sanguínea
  – No controle do humor (a deficiência funcional contribui para a depressão).
- Os fármacos psicotrópicos que atuam parcial ou principalmente na transmissão noradrenérgica no SNC incluem antidepressivos, **cocaína** e **anfetamina**. Alguns fármacos anti-hipertensivos (p. ex., **clonidina**, **metildopa**) agem, principalmente, na transmissão noradrenérgica no SNC.

A dopamina é amplamente capturada, após sua liberação dos terminais nervosos, por um transportador específico para a dopamina, pertencente à grande família dos transportadores de monoaminas (ver Capítulo 15). Ela é metabolizada pela monoamina oxidase e pela catecol-*O*-metiltransferase (Figura 40.2), sendo os principais produtos o *ácido di-hidroxifenilacético*

(ADHFA) e o *ácido homovanílico* (AHV), o derivado metoxi do ADHFA. O conteúdo de AHV do encéfalo é frequentemente usado em experimentos com animais como índice de renovação da dopamina. Os fármacos que causam liberação de dopamina aumentam o AHV, geralmente sem alterar o conteúdo de dopamina. O ADHFA e o AHV e seus conjugados sulfatados são eliminados na urina, o que fornece um índice da liberação de dopamina nos seres humanos.

A **6-hidroxidopamina**, que destrói seletivamente os terminais nervosos dopaminérgicos, é usada como ferramenta de pesquisa. Ela é captada pelo transportador de dopamina e convertida em um metabólito reativo que provoca citotoxicidade oxidativa.

VIAS DOPAMINЙRGICAS NO SNC

Há quatro vias dopaminérgicas principais no encéfalo (Figura 40.3):

1. A **via nigroestriada**, que responde por cerca de 75% da dopamina no encéfalo e consiste em grande parte em corpos celulares na substância negra, cujos axônios terminam no corpo estriado. Essas fibras dirigem-se para o feixe prosencefálico medial, juntamente com outras fibras contendo monoaminas. A abundância de neurônios que contêm dopamina no estriado humano pode ser vista na imagem mostrada na Figura 40.4, obtida injetando-se um derivado da dopa, com flúor radioativo, e mapeando-se a radioatividade 3 horas mais tarde, por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET).

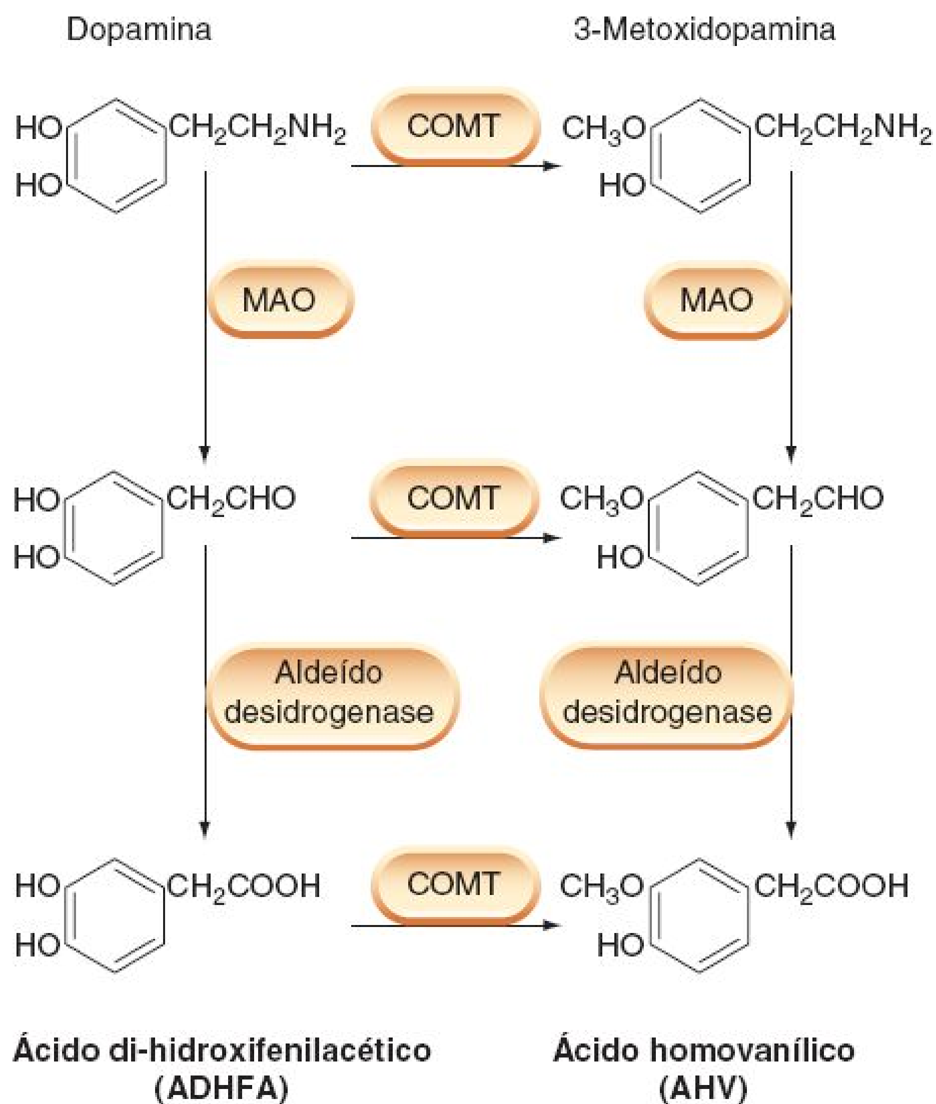


Figura 40.2 **Principais vias para o metabolismo da dopamina no cérebro.** *COMT*, catecol-*O*-metiltransferase; *MAO*, monoamina oxidase.

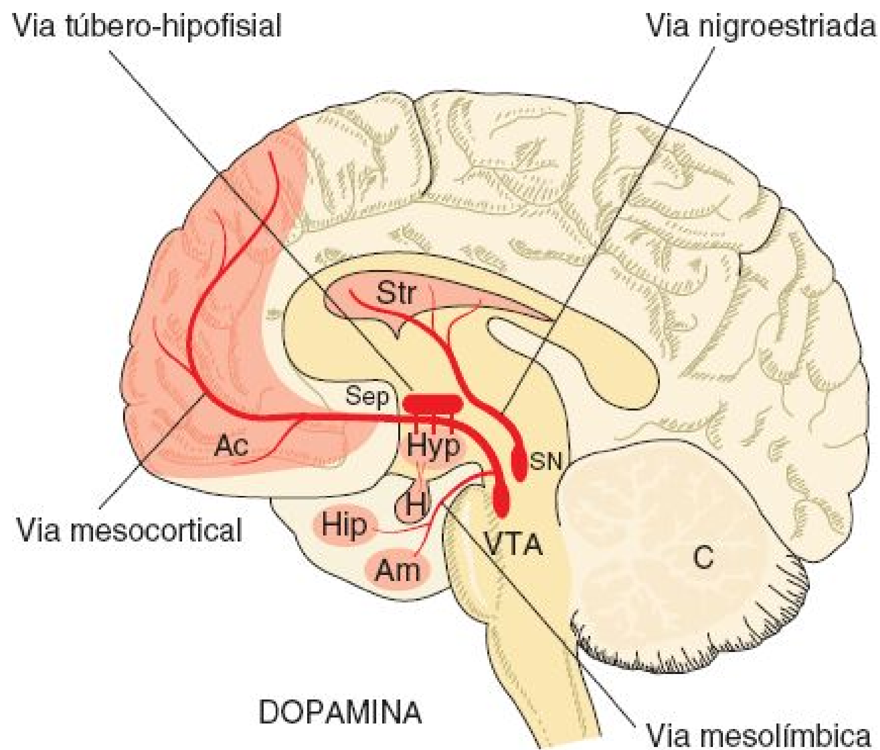


Figura 40.3 **Diagrama simplificado das vias da dopamina no encéfalo, desenhado como na Figura 40.1.** A hipófise (H) é vista, inervada por fibras dopaminérgicas do hipotálamo. *Ac*, *nucleus accumbens*; *SN*, substância negra; *VTA*, área tegmental ventral; as outras abreviações são as da Figura 40.1.

2. As **vias mesolímbicas**, cujos corpos celulares dirigem-se para a área tegmental ventral (VTA; do inglês, *ventral tegmental area*), adjacente à substância negra, no mesencéfalo, e cujas fibras projetam-se por intermédio do feixe prosencefálico medial, para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens* e o *núcleo amigdaloide*.

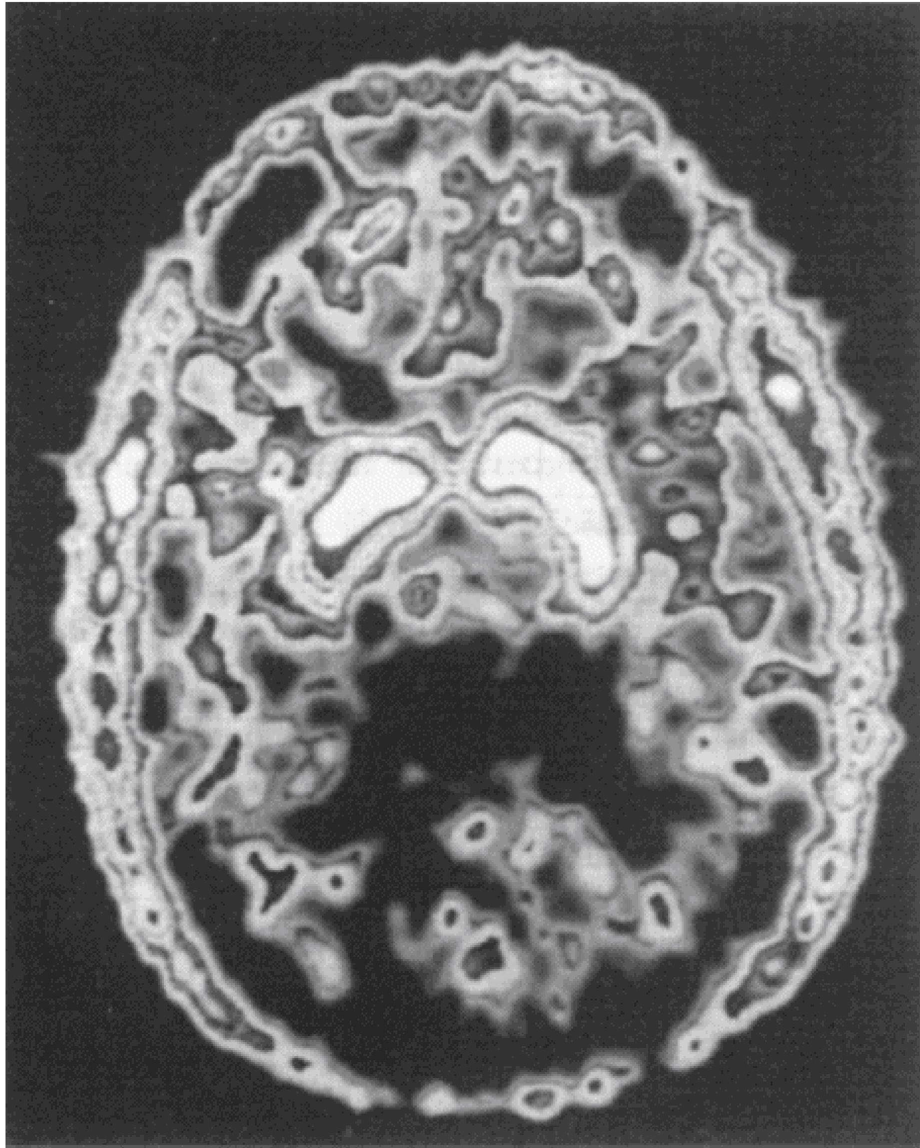


Figura 40.4 **Dopamina nos núcleos da base de um ser humano.** O indivíduo foi injetado com 5-fluoro-dopa marcada com ^{18}F, um isótopo emissor de pósitrons, localizado 3 horas mais tarde pela técnica da tomografia por emissão de pósitrons. O isótopo é acumulado (*áreas brancas*) pelo sistema de captação da dopa dos neurônios dos núcleos da base e, em menor extensão, no córtex frontal. Ele é visto também no couro cabeludo e nos músculos temporais. (De Garnett, E.S., Firnau, G., Nahmias, C., 1983. Nature 305, 137-138.)

3. As **vias mesocorticais**, cujos corpos celulares também se encontram na VTA e que se projetam através do feixe

prosencefálico medial para o córtex frontal.

4. O sistema **túbero-hipofisário** (ou **tuberofundibular**) é um grupo de neurônios curtos que se dirigem da parte ventral do hipotálamo para a eminência mediana e para a hipófise, cujas secreções ele regula.

Há também neurônios dopaminérgicos em outras regiões do encéfalo e na retina. Para uma descrição mais completa, ver Björklund e Dunnett (2007). As funções desses sistemas são discutidas adiante.

RECEPTORES DE DOPAMINA

Inicialmente, dois tipos de receptores, D_1 e D_2, foram detectados em bases farmacológicas e bioquímicas. A clonagem do gene revelou outros subgrupos, D_1 a D_5. A família D_1 original agora inclui D_1 e D_5, enquanto a família D_2 consiste em D_2, D_3 e D_4 (Tabela 40.1). Outras variantes de replicações, levando a formas longas e curtas de D_2, e polimorfismos genéticos, particularmente de D_4, foram identificados posteriormente.

▼ Todos pertencem aos receptores transmembranares acoplados à proteína G descritos no Capítulo 3. Os receptores D_1 e D_5 ligam-se por meio da G_s e estimulam a adenilato ciclase e ativam a proteinoquinase A (PKA). A PKA atua como intermediário de muitos dos efeitos dos receptores D_1 e D_5 mediante fosforilação de uma grande variedade de proteínas, incluindo os canais de sódio, potássio e cálcio ativados por voltagem, bem como os receptores GABA e os receptores ionotrópicos de glutamato. Os receptores D_2, D_3 e D_4 ligam-se por meio da G_i/G_o e ativam os canais de potássio, bem como inibem os canais de cálcio e a adenilato ciclase e também podem alterar outras cascatas de segundos mensageiros celulares (ver Capítulo 3). Quando o cAMP intracelular é aumentado por ativação dos receptores D_1, ativando a PKA, a DARPP-32 (uma *fosfoproteína regulada por cAMP*, também conhecida como

subunidade regulatória 1B da proteína fosfatase 1) é fosforilada. A DARPP-32 fosforilada inibe a proteína fosfatase 1, atuando, deste modo, em conjunto com as quinases proteicas como um mecanismo amplificador, favorecendo a fosforilação de proteínas. Em geral, a ativação dos receptores D_2 opõe-se aos efeitos da ativação do receptor D_1.

Os receptores de dopamina são expressos no encéfalo em áreas distintas, porém superpostas. Os receptores D_1 são os mais abundantes e os mais generalizados nas áreas que recebem inervação dopaminérgica (especificamente, o estriado, o sistema límbico, o tálamo e o hipotálamo; ver Figura 40.3), assim como os receptores D_2, que também ocorrem na hipófise. Os receptores D_2 encontram-se não apenas nos neurônios dopaminérgicos (no corpo celular, nos dendritos e nos terminais nervosos), onde funcionam como autorreceptores inibitórios ativados pela dopamina liberada localmente, mas também nas terminações nervosas glutamatérgicas, GABAérgicas e colinérgicas (DeMei *et al.*, 2009). Os receptores D_3 ocorrem no sistema límbico, porém não no estriado. O receptor D_4 é expressado de maneira muito mais fraca, principalmente no córtex e no sistema límbico.

Os receptores de dopamina também medeiam vários efeitos na periferia (mediados pelos receptores D_1), notavelmente a vasodilatação renal e o aumento da contratilidade miocárdica (a própria dopamina tem sido usada clinicamente no tratamento do choque circulatório; ver Capítulo 23).

ASPECTOS FUNCIONAIS

As funções das vias dopaminérgicas dividem-se de forma ampla em:

- Controle motor (sistema nigroestriado)
- Efeitos comportamentais (sistemas mesolímbico e meso-cortical)
- Controle endócrino (sistema túbero-hipofisário).

Dopamina e sistemas motores

Ungerstedt mostrou, em 1968, que a ablação bilateral da substância negra nos ratos, que destrói os neurônios nigroestriados, causa catalepsia profunda, com os animais tornando-se tão inativos que morrem de inanição, a menos que alimentados artificialmente. A doença de Parkinson (ver Capítulo 41) é um distúrbio do controle motor associado à deficiência de dopamina na via nigroestriada.

No tratamento de disfunções do SNC, em geral, deseja-se que determinado tipo de receptor seja ativado ou inibido em alguma parte do encéfalo, mas o problema é que os fármacos raramente são seletivos por regiões e irão afetar um determinado tipo de receptor por todo o encéfalo. Por exemplo, muitos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47) são antagonistas dos receptores D_2, e exercem efeito benéfico ao bloquearem os receptores D_2 na via mesolímbica. No entanto, sua propriedade de antagonistas do receptor D_2 também causa seu maior efeito adverso, que é promover alterações do movimento, ao bloquear simultaneamente os receptores D_2 na via nigroestriada.

Efeitos comportamentais

A administração de **anfetamina** aos ratos, que libera tanto a dopamina quanto a norepinefrina, provoca interrupção no comportamento normal do “rato” (exploração e experimentação) e o aparecimento de comportamento “estereotipado” repetido (levantar-se, roer etc.), sem relação com estímulo externo. Essas alterações motoras induzidas pela anfetamina nos ratos, provavelmente, refletem hiperatividade no sistema dopaminérgico nigroestriado e são antagonizadas pelos antagonistas da dopamina e pela destruição dos corpos celulares que contêm dopamina no mesencéfalo, porém não pelos fármacos que inibem o sistema noradrenérgico.

Tabela 40.1 Receptores de dopamina.

		Tipo D_1		Tipo D_2		
	Papel funcional	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4

Distribuição						
Córtex	Alerta, humor	+++	—	++	—	+
Sistema límbico	Emoção, comportamento estereotípico	+++	+	++	+++	+
Estriado	Secreção de prolactina	+++	+	++	+	+
Partes ventral do hipotálamo e anterior da hipófise	Secreção de prolactina	–	—	++	+	—
Agonistas[a]						
Dopamina		AC	AC	AC	AC	AC
Apomorfina		AC	AP	AP	AP	AP
Bromocriptina		AP	AC	AC	AP	Ant
Quimpirol		Inativo	Inativo	AC	AC	AC
Antagonistas						
Clorpromazina		++	++	++	++	++
Haloperidol		++	+	+++	++	+++
Espiperona		++	+	+++	+++	+++
Sulpirida		—	—	++	++	+
Clozapina		+	+	+	+	++
Ariprazol		—	—	+++(AP)	—	++

Racloprida	—	—	+++	++	+
Transdução do sinal	Acoplamento à G_s – ativa a adenilato ciclase		Acoplamento à G_i/G_0 – inibe a adenilato ciclase, ativa os canais de K^+, inibe os canais de Ca^{2+}, pode também ativar a fosfolipase C		
Efeito	Principalmente inibição pós-sináptica		Inibição pré e pós-sináptica Estimulação/inibição da liberação do hormônio		

[a]Os agonistas geralmente exibem potência mais baixa nos receptores D_1 e D_5 em comparação com os receptores D_2, D_3 e D_4.

Ant, antagonista; *AC*, agonista completo; *AP*, agonista parcial.

(Dados baseados no conteúdo do IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology www.guidetopharmacology.org.)

A **anfetamina** e a **cocaína** (que inibem o transportador de dopamina), assim como outros fármacos de uso abusivo (ver Capítulos 49 e 50), ativam vias de "recompensa" dopaminérgicas mesolímbicas para produzir sensação de euforia em seres humanos. O principal receptor envolvido parece ser o D_1, e o rato transgênico sem receptores D_1 comporta-se como se estivesse geralmente desmotivado, com redução na ingestão de alimento e insensibilidade à anfetamina e à cocaína.

Fun3ro neuroendycrina

A via dopaminérgica túbero-hipofisária (ver Figura 40.3) inibe a secreção de prolactina por meio da liberação de dopamina. Esse sistema é de importância clínica. Muitos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47), pelo bloqueio dos receptores D_2, aumentam a secreção de prolactina e podem causar o desenvolvimento das mamas e lactação, até mesmo no sexo masculino. A **bromocriptina**, um agonista do receptor de dopamina derivado do *ergot*, é clinicamente usada para suprimir a secreção de prolactina pelos tumores hipofisários.

Em indivíduos normais, a produção do hormônio do crescimento é aumentada pela dopamina, porém a bromocriptina, paradoxalmente, inibe a secreção excessiva responsável pela acromegalia (provavelmente porque dessensibiliza os receptores de dopamina, em contraste com a liberação de dopamina, que é pulsátil) e tem efeito terapêutico útil, desde que seja administrada antes que o crescimento excessivo tenha ocorrido. Hoje ela é utilizada raramente, pois os outros agentes são mais efetivos (ver Capítulo 34). A bromocriptina e outros antagonistas da dopamina, como a **cabergolina**, aumentam a libido e o desempenho sexual.

■ Vφmitos

As evidências farmacológicas sugerem fortemente que os neurônios dopaminérgicos têm um papel na produção da náuseas e do vômito. Assim, quase todos os agonistas do receptor de dopamina (p. ex., bromocriptina) e outros fármacos que aumentam a liberação de dopamina no encéfalo (p. ex., **levodopa**; ver Capítulo 41) causam náuseas e vômitos como efeito adverso, enquanto muitos antagonistas da dopamina (p. ex., fenotiazinas, **metoclopramida**; ver Capítulo 31) apresentam atividade antiemética. Os receptores D_2 ocorrem na área do bulbo (quimiorreceptores da zona de gatilho), associada ao desencadeamento do vômito (ver Capítulo 31), e presume-se que medeiem esse efeito.

Dopamina no sistema nervoso central 

- A dopamina é um neurotransmissor, bem como um precursor da norepinefrina. Ela é degradada de modo similar à norepinefrina, originando, principalmente, o ácido di-hidroxifenilacetico e o ácido homovanílico, que são eliminados na urina
- Há quatro principais vias dopaminérgicas:
  - Via nigroestriada, importante no controle motor
  - Vias mesolímbicas, projetando-se de um grupo de células no mesencéfalo para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens*, envolvidas na emoção e no sistema de recompensa induzida pelos fármacos
  - Via mesocortical, sai do mesencéfalo para o córtex, envolvida na emoção
  - Neurônios tubero-hipofisarios que se projetam do hipotálamo para a hipófise, cuja secreção regulam
- Há cinco subtipos de receptores de dopamina.

  Os receptores D1 e D5 estão ligados ao estímulo da adenilato ciclase. Os receptores D2, D3 e D4 estão ligados à ativação dos canais de K+ e à inibição dos canais de Ca2+ e também à inibição da adenilato ciclase
- Os receptores da D2 podem estar implicados nos sintomas positivos; e os receptores D1, nos sintomas negativos na esquizofrenia
- A doença de Parkinson está associada à deficiência dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados
- A liberação de hormônios pela adeno-hipofise é regulada pela dopamina, especialmente a liberação de prolactina (inibida) e a liberação do hormônio do crescimento (estimulada)
- A dopamina age na zona de gatilho quimiorreceptora, causando náuseas e vômitos.

5-HIDROXITRIPTAMINA

A ocorrência e a função da 5-HT (serotonina) na periferia são descritas no Capítulo 16. O interesse na 5-HT como possível transmissor no SNC data de 1953, quando Gaddum descobriu que a **dietilamida do ácido lisérgico** (LSD; do inglês, *lysergic acid diethylamide*), um poderoso alucinógeno (ver Capítulo 49), agia como antagonista da 5-HT nos tecidos periféricos, e sugeriu que seus efeitos centrais poderiam também estar relacionados com essa ação. A presença de 5-HT no encéfalo foi demonstrada alguns anos mais tarde. Ainda que a 5-HT no encéfalo responda por apenas 1% do conteúdo corporal total, a 5-HT é importante transmissor no SNC (Iversen *et al.*, 2009; Muller e Jacobs, 2009). A 5-HT está envolvida em diferentes processos fisiológicos, incluindo sono, apetite, termorregulação e percepção da dor, assim como em alterações como cefaleia, depressão, mania, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos, esquizofrenia, autismo e uso abusivo de fármacos.

Em sua formação, armazenamento e liberação, a 5-HT assemelha-se à norepinefrina. Seu precursor é o triptofano, um aminoácido derivado da proteína dietética, cujo conteúdo plasmático varia consideravelmente, de acordo com a ingestão de alimento e do momento do dia. A 5-HT não atravessa a barreira hematencefálica e é sintetizada no SNC. O triptofano é ativamente captado pelos neurônios, convertido a 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase (ver Figura 16.1) e, em seguida, descarboxilado por uma descarboxilase inespecífica dos aminoácidos a 5-HT. O triptofano hidroxilase pode ser seletiva e irreversivelmente inibida pela ***p*-clorofenilalanina** (PCPA). Acredita-se que a disponibilidade do triptofano e a atividade da triptofano hidroxilase sejam os principais fatores na regulação da síntese de 5-HT. A descarboxilase é muito semelhante, se não idêntica, à dopa descarboxilase e não tem função na regulação da síntese de 5-HT. Em seguida à liberação, a 5-HT é, na maior parte, recuperada pela captação neuronal, por meio de um transportador específico (ver Capítulo 3) semelhante, porém não idêntico, àquele que carreia a norepinefrina e a dopamina. A captação de 5-HT é inibida especificamente por *inibidores seletivos de recaptação da serotonina* (SSRI; do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*), como a **fluoxetina**, e, menos especificamente, por muitos dos fármacos que inibem a captação de catecolaminas (p. ex., *antidepressivos tricíclicos*). Os SSRI (ver Capítulos 45 e 48) constituem um grupo importante de fármacos antidepressivos e ansiolíticos. A 5-HT é

degradada quase inteiramente pela monoamina oxidase (ver Figura 16.1), que a converte em 5-hidroxindolacetaldeído, cuja maior parte é desidrogenada para formar o ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA), que é eliminado na urina.

VIAS DA 5-HT NO SNC

A distribuição dos neurônios contendo 5-HT (Figura 40.5) assemelha-se à dos neurônios noradrenérgicos. Os corpos celulares estão agrupados na ponte e na parte superior do bulbo, próximos à linha média (rafe), e são frequentemente referidos como núcleos da rafe. Os núcleos situados rostralmente se projetam, por intermédio do feixe prosencefálico medial, para muitas partes do córtex, hipocampo, núcleos da base, sistema límbico e hipotálamo. As células situadas caudalmente se projetam para cerebelo, bulbo e medula espinal.

RECEPTORES 5-HT NO SNC

Os principais tipos de receptores 5-HT são mostrados na Tabela 16.1. Todos são receptores acoplados à proteína G, exceto o 5-HT_3, que é um canal de cátion operado por ligante (ver adiante). Todos estão expressos no SNC, e seus papéis funcionais foram extensamente analisados. Com aproximadamente 14 subtipos identificados, além de numerosas variantes por processamento e grande número de ferramentas farmacológicas de especificidade relativamente baixa, apontar funções precisas para os receptores 5-HT não é simples. O estado de conhecimento atual é descrito por Filip e Bader (2009).

Certas generalizações podem ser feitas:

- Os receptores 5-HT_1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F})[3] apresentam efeitos predominantemente inibitórios. Os receptores 5-HT_{1A} estão expressos no corpo celular e nos dendritos de neurônios 5-HT no núcleo da rafe e são ativados pela 5-HT liberada localmente. Esse efeito inibitório tende a limitar a frequência de disparo dessas células. Eles também estão amplamente distribuídos no sistema límbico, e acredita-se

que sejam o alvo principal dos fármacos usados para tratar ansiedade e depressão (ver Capítulos 45 e 48). Os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} são encontrados, principalmente, como receptores inibitórios pré-sinápticos nas terminações contendo 5-HT e em outras terminações nervosas nos núcleos da base e no córtex. Agonistas que agem nos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, tais como **sumatriptana**, são usados para tratar enxaqueca (ver Capítulo 16)

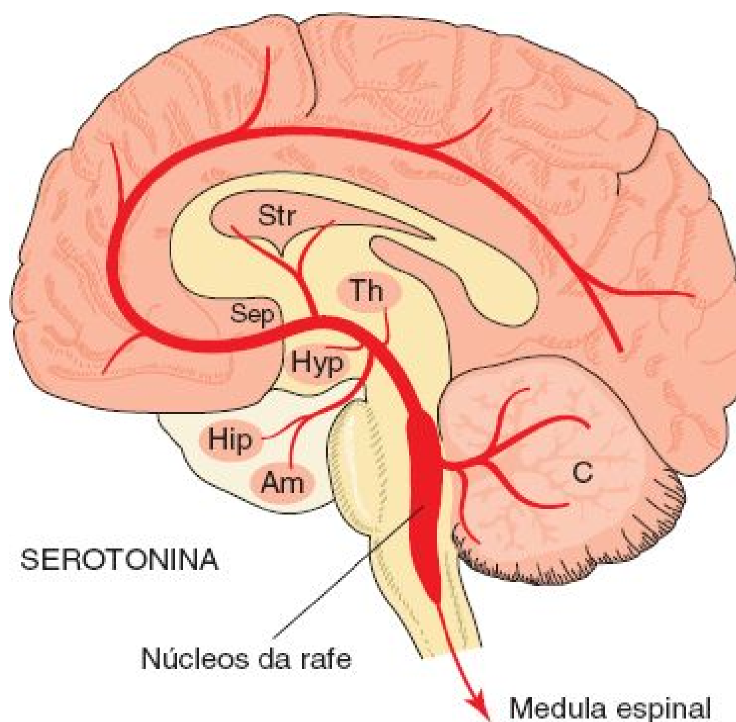


Figura 40.5 Diagrama simplificado das vias da 5-hidroxitriptamina no encéfalo, desenhado como na Figura 40.1. As abreviações são as mesmas da Figura 40.1.

- Os receptores 5-HT_2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}) são abundantes no córtex e no sistema límbico, no qual estão localizados nos pontos pré e pós-sinápticos. Eles podem exercer efeitos excitatórios e inibitórios ao aumentar a liberação de glutamato e GABA. Acredita-se que sejam o alvo de alguns antidepressivos

(ver Capítulo 48) e fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47), bem como vários fármacos alucinógenos (ver Capítulo 49). A **lorcasserina**, um agonista da 5-HT_{2C}, é um fármaco contra a obesidade (ver Capítulo 33). O uso dos antagonistas do receptor 5-HT_2, como a **metisergida** no tratamento da enxaqueca, é discutido no Capítulo 16

- Os receptores 5-HT_3 são canais de cátion pentaméricos ativados por ligantes que podem ser tanto complexos homoméricos quanto heteroméricos de diferentes subunidades do receptor 5-HT_3 (Peters *et al.*, 2005). Enquanto as subunidades 5-HT_{3A} e 5-HT_{3B} são as mais extensivamente estudadas, os papéis das outras subunidades permanecem sem investigação (Jensen *et al*., 2008). No encéfalo, os receptores 5-HT_3 são encontrados na *área postrema* (região do bulbo envolvida com os vômitos; ver Capítulo 31) e em outras partes do tronco encefálico, estendendo-se até o corno dorsal da medula espinal. Eles também estão presentes em certas partes do córtex, bem como no sistema nervoso periférico. Eles são receptores ionotrópicos excitatórios, e antagonistas específicos (p. ex., **granisetrona** e **ondansetrona**; ver Capítulos 16 e 31) são usados para tratar náuseas e vômitos
- Os receptores 5-HT_4 são importantes no trato gastrintestinal (GI) (ver Capítulos 16 e 31) e também são expressos no encéfalo, particularmente no sistema límbico, núcleos da base, hipocampo e substância negra. Estão localizados tanto nos pontos pré quanto nos pós-sinápticos. Eles exercem efeito facilitador pré-sináptico, particularmente na liberação de ACh, reforçando, assim, o desempenho cognitivo (ver Capítulos 41 e 49). A ativação dos receptores 5-HT_4 medulares se opõe às ações depressivas respiratórias dos opioides (ver Capítulo 43)

- Existem dois receptores 5-HT_5, 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}. No ser humano, só o 5-HT_{5A} é funcional. Os antagonistas podem ter atividade ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica
- Os receptores 5-HT_6 atuam principalmente no SNC, em particular, no hipocampo, no córtex e sistema límbico. O bloqueio dos receptores 5-HT_6 aumenta o glutamato e a liberação de ACh, e os antagonistas 5-HT_6 são considerados fármacos potenciais para a melhora do desempenho cognitivo ou no alívio de sintomas de esquizofrenia
- Os receptores 5-HT_7 ocorrem no hipocampo, no córtex, na amígdala, no tálamo e no hipotálamo. São encontrados no corpo celular e nos terminais dos axônios dos neurônios GABAérgicos. Eles também são expressos nos vasos sanguíneos e no trato GI. As funções prováveis no SNC incluem a termorregulação e a regulação endócrina, bem como se suspeita de seu envolvimento no humor, na função cognitiva e no sono. O fármaco antipsicótico **lurasidona** (ver Capítulo 47) tem uma afinidade levemente maior pelos receptores 5-HT_7 do que pelos receptores D_2. Antagonistas seletivos estão sendo desenvolvidos para uso clínico, com várias indicações potenciais.

ASPECTOS FUNCIONAIS

A localização precisa dos neurônios 5-HT no tronco encefálico permitiu que sua atividade elétrica fosse estudada em detalhes e correlacionada com efeitos comportamentais e outros efeitos produzidos pelos fármacos que, como se acredita, afetem a transmissão mediada pela 5-HT. As células 5-HT mostram padrão de descarga lento, altamente regular e não usual e são fortemente inibidas pelos agonistas do receptor 5-HT_1, sugerindo mecanismo local de retroalimentação inibitória.

Nos vertebrados, certas funções fisiológicas e comportamentais relacionam-se, em particular, com as vias 5-HT, especificamente:

- Alucinações e alterações comportamentais
- Sono, despertar e humor
- Comportamento alimentar
- Controle da transmissão sensitiva (especialmente as vias da dor; ver Capítulo 43).

Efeitos alucinatyrios

Muitos fármacos alucinógenos (p. ex., LSD; ver Capítulo 49) são agonistas nos receptores 5-HT_{2A}. Sugere-se que a perda da inibição cortical seja subjacente ao efeito alucinógeno. Muitos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 47) são antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, além de bloqueadores dos receptores D_2 da dopamina. As propriedades psicoestimulantes do **MDMA** (3,4-metilenodioximetanfetamina; ver Capítulo 49) são causadas principalmente pela sua capacidade de liberar 5-HT. O MDMA é capturado pelo transportador de serotonina e desloca a 5-HT das vesículas de armazenamento – mecanismo análogo à ação da anfetamina sobre os terminais nervosos noradrenérgicos (ver Capítulo 15).

Sono, despertar e humor

As lesões dos núcleos da rafe ou a depleção de 5-HT pela administração de PCPA abolem o sono nos animais experimentais, enquanto a microinjeção de 5-HT em pontos específicos no tronco encefálico provoca sono. Os antagonistas dos receptores 5-HT_7 inibem o "movimento ocular rápido" (REM; do inglês, *rapid-eye-movement*) do sono e aumentam a latência do início do sono REM. As tentativas de curar a insônia nos seres humanos, administrando-se precursores da 5-HT (triptofano ou 5-hidroxitriptofano), foram, entretanto, malsucedidas. Há fortes evidências de que a 5-HT, bem como a norepinefrina, possa estar envolvida no controle do humor (ver Capítulo 48), e o uso de triptofano para reforçar a síntese de 5-HT foi tentado na depressão, com resultados variados.

Alimentaзro e apetite

Nos animais experimentais, os agonistas da 5-HT_{1A}, como a 8-hidroxi-2-(di-n-propilamina) tetralina (8-OH-DPAT), causam hiperfagia, levando à obesidade. Os antagonistas que atuam nos receptores 5-HT_2, incluindo vários fármacos antipsicóticos usados clinicamente, também aumentam o apetite e causam ganho ponderal. No entanto, os fármacos antidepressivos que inibem a captação da 5-HT (ver Capítulo 48) causam perda do apetite tal como faz o agonista do receptor 5-HT_{2C}, **lorcasserina**.

■ Transmissro sensorial

Depois de lesões dos núcleos da rafe ou da administração de PCPA, os animais mostram respostas exageradas a muitas formas de estímulos sensitivos. Eles se assustam muito mais facilmente e, além disso, logo desenvolvem respostas de afastamento a estímulos que normalmente não os incomodariam. Parece que a capacidade normal de desconsiderar formas irrelevantes de estímulos sensitivos exige vias 5-HT intactas. O "reforço sensitivo" produzido pelos fármacos alucinógenos pode ser parcialmente causado pela perda dessa função de guarda do portão da 5-HT. A 5-HT também exerce efeito inibitório na transmissão na via da dor, tanto na medula quanto no encéfalo, e há efeito sinérgico entre a 5-HT e analgésicos, como a **morfina** (ver Capítulo 43). Assim, a depleção da 5-HT pela PCPA, ou as lesões seletivas dos neurônios descendentes contendo 5-HT que se dirigem para o corno dorsal, antagonizam o efeito analgésico da morfina, enquanto os inibidores da captação de 5-HT têm o efeito oposto.

■ Outros papйis

Outros papéis para a 5-HT incluem as várias funções autonômicas e endócrinas, como a regulação da temperatura corporal, da pressão sanguínea e da função sexual. Mais informações podem ser encontradas em Iversen *et al.* (2009).

FБRMACOS USADOS CLINICAMENTE

Várias classes de fármacos usados clinicamente influenciam a transmissão mediada pela 5-HT. Elas incluem:

- Os inibidores da captação da 5-TH, como a fluoxetina, usados como antidepressivos (ver Capítulo 48) e agentes ansiolíticos (ver Capítulo 45)
- Os agonistas do receptor 5-HT_{1D}, como a sumatriptana, são usados para tratar a enxaqueca (ver Capítulo 16)
- Os antagonistas 5-HT_2, como o pizotifeno, utilizados para tratar a enxaqueca (ver Capítulo 16)
- A buspirona, agonista do receptor 5-HT_{1A}, é usada no tratamento da ansiedade (ver Capítulo 45)
- Os antagonistas do receptor 5-HT_3, como a ondansetrona, são usados como agentes antieméticos (ver Capítulo 31)
- Os fármacos antipsicóticos (p. ex., clozapina, ver Capítulo 47), que devem sua eficácia, parcialmente, à ação nos receptores 5-HT.

5-Hidroxitriptamina no sistema nervoso central 

- Os processos de síntese, armazenamento, liberação, recaptação e degradação da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no encéfalo são muito similares aos eventos na periferia (ver Capítulo 16)
- A disponibilidade do triptofano é o principal fator na regulação da síntese
- A eliminação urinária do ácido 5-hidroxindolacético fornece medida da formação de 5-HT
- Os neurônios 5-HT estão concentrados nos núcleos da rafe mediana, na ponte e no bulbo, projetando-se, difusamente, para o córtex, sistema límbico, hipotálamo e medula espinal, similarmente às projeções noradrenérgicas
- As funções associadas às vias 5-HT incluem:
  – Várias respostas comportamentais (p. ex., comportamento alucinatório, "agitar do cachorro molhado")
  – Comportamento alimentar
  – Controle do humor e das emoções
  – Controle do sono/despertar
  – Controle das vias sensitivas, incluindo nocicepção
  – Controle da temperatura corporal
  – Vômitos
- A 5-HT pode exercer efeitos inibidores ou excitatórios nos neurônios individuais, agindo pré ou pós-sinapticamente
- Os principais subtipos de receptores (ver Tabela 16.1) no SNC são 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT_3. Associações das funções comportamentais e fisiológicas com esses receptores foram parcialmente identificadas. Outros tipos de receptores (5-HT_{4-7}) também ocorrem no SNC, porém pouco se sabe sobre suas funções
- Os fármacos que atuam seletivamente nos receptores ou nos transportadores 5-HT incluem:

- **Buspirona**, agonista do receptor 5-HT_{1A} usado no tratamento da ansiedade (ver Capítulo 45)
- "Triptanos" (p. ex., **sumatriptana**), agonistas 5-HT_{1D} usados para tratar a enxaqueca (ver Capítulo 16)
- Antagonistas 5-HT_2 (p. ex., **pizotifeno**) usados para profilaxia da enxaqueca (ver Capítulo 16)
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (p. ex., **fluoxetina**) usados no tratamento da depressão (ver Capítulo 48)
- **Ondansetrona**, antagonista 5-HT_3, usada para tratar a êmese induzida pela quimioterapia (ver Capítulos 16 e 31)
- O **MDMA** (*ecstasy*), um substrato para o transportador de 5-HT. Ele desloca a 5-HT dos terminais nervosos para os receptores de 5-HT a fim de produzir seus efeitos de variação do humor (ver Capítulo 49).

ACETILCOLINA

Há numerosos neurônios colinérgicos no SNC, e os processos básicos pelos quais a ACh é sintetizada, armazenada e liberada são os mesmos da periferia (ver Capítulo 14). Vários marcadores bioquímicos foram utilizados para localizar os neurônios colinérgicos no encéfalo, sendo os mais úteis a acetilcolinatransferase, a enzima responsável pela síntese de ACh, e os transportadores que capturam a colina e a acetilam em ACh, que podem ser marcados por imunofluorescência. Os estudos bioquímicos dos precursores da ACh e dos metabólitos geralmente são mais difíceis que os estudos correspondentes com as outras aminas transmissoras, porque as substâncias relevantes, colina e acetato, estão envolvidas em muitos outros processos além do metabolismo da ACh.

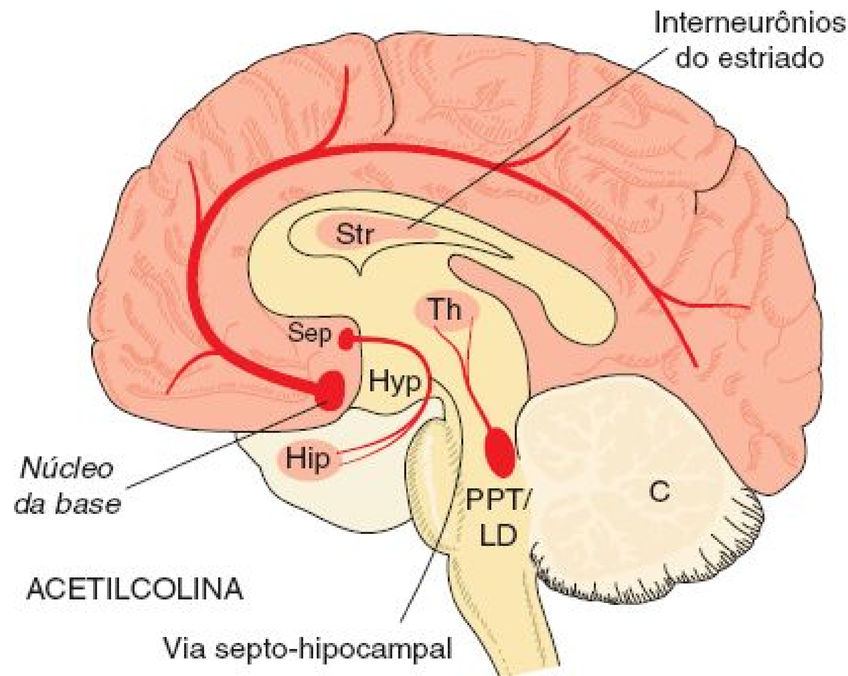


Figura 40.6 Diagrama simplificado das vias da acetilcolina no encéfalo, desenhado como na Figura 40.1. *PPT/LD*, pedunculopontina e núcleos tegmentares laterodorsais; outras abreviações como na Figura 40.1.

VIAS COLINЍRGICAS NO SNC

A ACh está amplamente distribuída no encéfalo, ocorrendo em todas as partes do prosencéfalo (incluindo o córtex), mesencéfalo e tronco encefálico, embora sua ocorrência seja menor no cerebelo. Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo e no tronco encefálico enviam projeções difusas para muitas partes do encéfalo (Figura 40.6). Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo localizam-se em uma área discreta, formando os núcleos magnocelulares do prosencéfalo (assim chamados porque os corpos celulares são conspicuamente grandes). A degeneração de um desses, o *núcleo basal de Meynert*, que se projeta principalmente para o córtex, está associada à doença de Alzheimer (ver Capítulo 41). Outro grupo, o *núcleo septo-hipocampal*, fornece o principal impulso colinérgico para o hipocampo e também está envolvido na memória. Além disso, há – em contraste com as vias contendo norepinefrina, dopamina e 5-HT – muitos interneurônios colinérgicos locais, particularmente no corpo estriado, sendo estes importantes com relação à doença de Parkinson e coreia de Huntington (ver Capítulo 41).

RECEPTORES DA ACETILCOLINA

A acetilcolina age nos receptores muscarínicos (acoplados à proteína G) e nicotínicos (ionotrópicos) no SNC (ver Capítulo 14).

Os receptores muscarínicos da ACh (mAChR) no encéfalo são predominantemente da classe M_1 acoplados à G_q (*i. e.*, subtipos M_1, M_3 e M_5; ver Capítulo 14). A ativação desses receptores pode resultar na excitação por meio do bloqueio dos canais de K^+ do tipo M (KCNQ/Kv7) (Delmas e Brown, 2005). No entanto, os receptores M_2 e M_4 acoplados à G_i/G_o são inibitórios por intermédio da ativação dos canais de K^+ internamente retificadores e da inibição dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem. Os mAChR nos terminais colinérgicos funcionam para inibir a liberação de ACh, e os antagonistas muscarínicos, por bloqueio dessa inibição, aumentam acentuadamente a liberação de ACh. Muitos dos efeitos comportamentais associados às vias colinérgicas parecem ser produzidos pela ACh, agindo nos mAChR. Estão ainda em desenvolvimento moduladores alostéricos positivos (ver Capítulo 2) seletivos para os diferentes receptores muscarínicos.

Os receptores nicotínicos da ACh (nAChR) são canais de cátions acionados por ligantes, permeáveis aos íons Na^+, K^+ e Ca^{2+} (Capítulos 3 e 14). São pentâmeros, podem formar combinações homoméricas ou heteroméricas de subunidades α (α2-7) e β (β2-4) (ver Capítulo 3; Gotti *et al.*, 2008) e estão distribuídos amplamente pelo encéfalo (Tabela 40.2). A nicotina (ver Capítulo 49) exerce seu efeito central por ação agonista nos nAChR. Os subtipos α4β2 heteromérico e α7 homomérico são os caracterizados mais extensivamente. Foram desenvolvidos agonistas específicos dos subtipos e moduladores alostéricos positivos, mas os resultados iniciais dos ensaios clínicos para a melhora cognitiva não corresponderam ainda às expectativas.

Os nAChR estão localizados pré e pós-sinapticamente. Os nAChR pré-sinápticos normalmente agem para facilitar a liberação de outros transmissores, tais como o glutamato, a dopamina e o GABA.[4] Os nAChR pós-sinápticos medeiam a transmissão excitatória rápida, como na periferia (ver Capítulo 14).

Muitos dos fármacos que bloqueiam os nAChR (p. ex., **tubocurarina**; ver Capítulo 14) não atravessam a barreira hematencefálica, e mesmo os que o fazem (p. ex., **mecamilamina**) produzem apenas efeitos discretos no SNC. Várias cepas de ratos sem nAChR foram produzidas e estudadas. A destruição de vários subtipos de nAChR específicos do SNC geralmente provoca muito pouco efeito, embora alguma dificuldade cognitiva possa ser detectada. Mutações nos nAChR podem ser a causa de algumas formas de epilepsia, e as alterações na expressão dos nAChR podem ocorrer em distúrbios como esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, depressão e ansiedade, assim como a posterior neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e Parkinson.

ASPECTOS FUNCIONAIS

As principais funções atribuídas às vias colinérgicas estão relacionadas com o despertar, a recompensa, o aprendizado, a memória e o controle motor. Acredita-se que a projeção colinérgica da parte ventral do prosencéfalo para o córtex medeie o despertar, enquanto a via septo-hipocampal esteja envolvida no aprendizado e na memória a curto prazo (Hasselmo, 2006). Os interneurônios colinérgicos no estriado estão envolvidos no controle motor (ver Capítulo 41).

Os agonistas muscarínicos sintéticos mostraram restauração parcial das deficiências de aprendizado e de memória induzidas nos animais experimentais, por lesões nas vias colinérgicas septo-hipocampais. A **hioscina**, antagonista muscarínico, prejudica a memória nos humanos e provoca amnésia quando usada como medicação pré-anestésica. Sem os receptores muscarínicos M_1, entretanto, os camundongos mostram apenas discreto comprometimento do aprendizado e da memória (Wess, 2004).

A nicotina aumenta o nível de alerta e também reforça o aprendizado e a memória, assim como o fazem vários agonistas sintéticos nos receptores nicotínicos neuronais. Inversamente, os antagonistas ativos dos receptores nicotínicos, como a mecamilamina, podem causar comprometimento detectável, embora leve, do aprendizado e da memória. Os camundongos transgênicos com alteração dos receptores nicotínicos cerebrais apresentam apenas discreto comprometimento no aprendizado das tarefas espaciais. Na via de "recompensa" dopaminérgica entre a VTA e o *nucleus accumbens*, a

nicotina afeta a descarga neuronal no nível do corpo do neurônio na VTA e modula a liberação de dopamina dos terminais no *nucleus accumbens*, modificando a liberação de dopamina nesse sistema de recompensa (ver Capítulo 50).

Tabela 40.2 **Presença dos receptores nicotínicos de diferentes composições de subunidades em regiões selecionadas do sistema nervoso central.**

	Receptores nicotínicos						
Região do encéfalo	**α7**	**α3β2**	**α3β4**	**α4β2**	**α4α5β**	**α6β2β3**	**α6α4β2β3**
Córtex	+			+	+		
Hipocampo	+		+	+	+		
Estriado				+	+	+	+
Amígdala	+			+			
Tálamo				+			
Hipotálamo	+			+			
Substância negra	+		+	+	+	+	
Cerebelo	+	+	+	+			
Medula espinal	+	+		+			

α7 também pode formar receptores heteroméricos com subunidades β2. Os nAChR que compreendem α2β2 e α3β3β4 são encontrados em outras áreas do cérebro.

(Dados retirados de Gotti *et al.*, 2008.)

Concluindo, tanto os receptores nicotínicos quanto os receptores muscarínicos desempenham um papel no aprendizado e na memória,

enquanto os receptores nicotínicos também medeiam o alerta comportamental. Sem esses receptores, os camundongos são surpreendentemente pouco afetados, sugerindo que mecanismos alternativos possam ser capazes de compensar a perda da sinalização dos receptores de ACh.

A importância dos neurônios colinérgicos nas doenças neurodegenerativas, tais como a demência e a doença de Parkinson, é discutida no Capítulo 41. O papel dos nAChR na adição da nicotina é descrito no Capítulo 49, e o seu papel na modulação da transmissão da dor no SNC é descrito no Capítulo 43.

PURINAS

Tanto a adenosina quanto o ATP agem como transmissores e/ou moduladores no SNC (para revisão, ver Fredholm et al., 2005; Khakh e North, 2012), como o são na periferia (ver Capítulo 17). O mapeamento das vias é difícil, porque os neurônios purinérgicos não são identificados histoquimicamente com facilidade. É provável que a adenosina e o ATP atuem como neuromoduladores.

A adenosina é produzida intracelularmente a partir do ATP. Ela não é colocada em vesículas, e sim liberada principalmente por transporte mediado por carregador. Como a concentração intracelular de ATP (vários mmol/ℓ) excede, em muito, a da adenosina, a conversão de pequena proporção do ATP resulta em grande aumento na adenosina. O ATP é posto em vesículas e liberado por exocitose, como um transmissor convencional, mas também pode extravasar das células em grandes quantidades em condições de lesão tecidual. Em concentrações elevadas, o ATP pode agir como uma excitotoxina (como o glutamato, ver Capítulo 41) e causar lesão neuronal adicional, mas ele também é rapidamente convertido em adenosina, que exerce efeito protetor. Essas características especiais do metabolismo da purina sugerem que a adenosina serve, principalmente, como mecanismo de segurança, protegendo os neurônios de lesão quando sua viabilidade estiver ameaçada, por exemplo, por isquemia ou por atividade convulsiva. Foi sugerido que a insuficiência de adenosina pode fundamentar uma série de distúrbios do SNC, tais como algumas epilepsias, bem como as doenças de Alzheimer e de Parkinson (Boison e Aronica, 2015).

Acetilcolina no sistema nervoso central 

- A síntese, o armazenamento e a liberação da ACh no SNC são, essencialmente, os mesmos da periferia (ver Capítulo 14)
- A ACh está amplamente distribuída no SNC, e as vias importantes são:
  - Núcleos prosencefálicos basais (magnocelulares), que enviam uma projeção difusa para a maioria das estruturas do prosencéfalo, incluindo o córtex
  - Projeção septo-hipocampal
  - Interneurônios curtos no estriado e no *nucleus accumbens*
- Certas doenças neurodegenerativas, especialmente a demência e a doença de Parkinson (ver Capítulo 41), estão associadas a anomalias nas vias colinérgicas
- Tanto os receptores nicotínicos quanto os muscarínicos da ACh (predominantemente M_1) ocorrem no SNC. Os primeiros medeiam os efeitos centrais da nicotina. Os receptores nicotínicos estão localizados, principalmente, pré-sinapticamente; há poucos exemplos de transmissão mediada pelos receptores nicotínicos pós-sinápticos
- Os receptores muscarínicos parecem mediar os principais efeitos comportamentais associados à ACh, especificamente sobre o alerta e o aprendizado e sobre a memória a curto prazo
- Os antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**) causam amnésia.

A adenosina produz seus efeitos por intermédio de receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 17). Há quatro tipos de receptores de adenosina – A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3 – distribuídos pelo SNC. O efeito geral da adenosina, ou dos vários agonistas do receptor da adenosina, é inibidor, levando a estados como sonolência, descoordenação motora, analgesia e atividade anticonvulsivante. As xantinas, como a **cafeína** (ver Capítulo 49), que são antagonistas dos receptores A_2, produzem despertar e alerta.

Existem duas formas de receptores do ATP – os receptores P2X e P2Y (ver também Capítulo 17). As subunidades de receptores P2X (P2X1-7) são

canais de cátions controlados por ligantes triméricos que podem ter uma composição homomérica ou heteromérica. Existem poucas provas de que o ATP atue nos receptores pós-sinápticos P2X e como mediador na transmissão sináptica rápida no encéfalo. Os receptores P2X estão localizados na membrana celular pós-sináptica afastada dos locais de contato sináptico, nos terminais nervosos e nos astrócitos. Assim como a acetilcolina nos receptores nicotínicos (p. 507), a ATP que atua nos receptores P2X de terminações nervosas parece desempenhar um papel neuromodulador. Existem oito receptores P2Y,[5] todos acoplados à proteína G (ver Tabela 17.1).

Embora existam poucas dúvidas de que a sinalização purinérgica desempenhe um papel significativo no funcionamento do SNC, nosso conhecimento sobre isso ainda é muito limitado. Há otimismo no sentido de que os ligantes dos receptores purinérgicos – tanto agonistas quanto antagonistas – irão se provar úteis em várias alterações do SNC (Chen *et al.*, 2013; Jacobson e Müller, 2016).

HISTAMINA

▼ A histamina está presente no encéfalo em quantidades menores que em outros tecidos, como a pele e o pulmão, porém, indubitavelmente, desempenha um papel de neurotransmissor (Brown *et al.*, 2001). Os corpos celulares dos neurônios histaminérgicos, que também sintetizam e liberam uma variedade de outros transmissores, estão restritos a uma pequena parte do hipotálamo, e seus axônios dirigem-se para todas as partes do encéfalo. De forma não usual, não está presente um mecanismo de captação para histamina, sendo sua ação terminada, então, por metilação enzimática. A presença prolongada de histamina no espaço extracelular pode explicar seu envolvimento em processos homeostáticos como o ciclo sono/vigília, ingestão de alimentos e água e regulação da temperatura.

A histamina atua em quatro tipos de receptores (H_{1-4}; ver Capítulo 18) no encéfalo. Os H_1-H_3 atuam na maior parte das regiões do encéfalo, o H_4 apresenta uma distribuição mais restrita. São todos receptores acoplados à proteína G – os receptores H_1 a G_q, H_2 a G_s e H_3 e H_4 a G_i/G_o. Os receptores H_3 são receptores inibitórios nos neurônios que liberam histamina bem como nos terminais que liberam outros neurotransmissores.

Assim como as outras monoaminas transmissoras, a histamina está envolvida em muitas funções diferentes do SNC. A liberação de histamina segue padrão circadiano distinto, sendo os neurônios ativos durante o dia e silentes à noite. Os receptores H_1 no córtex e no sistema ativador reticular contribuem para o despertar e para o alerta, e os antagonistas do receptor H_1 que acessam o SNC produzem sedação (ver Capítulo 45). Os anti-histamínicos são amplamente usados para controlar náuseas e vômitos, por exemplo, no enjoo de movimento e nos distúrbios da orelha média, como também para induzir o sono. A atividade recente da indústria farmacêutica tem se centrado no desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores H_3 por apresentarem potencial no tratamento do déficit cognitivo associado à doença de Alzheimer (ver Capítulo 41), na esquizofrenia (ver Capítulo 47), no transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (ver Capítulo 49) e na doença de Parkinson (ver Capítulo 41), bem como no tratamento da narcolepsia, da obesidade e de estados de dor (Ellenbrock e Ghiabi, 2014).

OUTROS MEDIADORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Movemo-nos agora do território neurofarmacológico mais familiar das monoaminas "clássicas" para alguns dos agentes mais estranhos que desafiam muitas das nossas ideias preconcebidas de como funciona a neurotransmissão. Estão começando a ser aprovados, para utilização clínica, fármacos úteis que interagem com alguns desses mediadores.

MELATONINA

▼ A melatonina (*N*-acetIL-5-metoxitriptamina) (revisada por Dubocovich *et al.*, 2010) é sintetizada, exclusivamente, na pineal, uma glândula endócrina que desempenha um papel no

estabelecimento dos ritmos circadianos. A glândula contém duas enzimas, não encontradas em outros lugares, que convertem a 5-HT por acetilação e por *O*-metilação em melatonina, seu produto hormonal.

Existem dois receptores de melantonina bem-definidos (MT_1 e MT_2), que são receptores acoplados à proteína G – ambos se ligando à G_i/G_o – encontrados principalmente no encéfalo e na retina, mas também em tecidos periféricos (Jockers *et al.*, 2016). Sugeriu-se que outro tipo (denominado MT_3) é a enzima quinona redutase 2 (QR2). A função da interação da melantonina com a QR2 não é clara.

A secreção de melatonina (em todos os animais estudados, sejam de hábitos diurnos ou noturnos) é elevada à noite e baixa durante o dia. Esse ritmo é controlado por impulsos da retina, por intermédio de um trato retino-hipotalâmico noradrenérgico que termina no núcleo supraquiasmático (SCN; do inglês, *suprachiasmatic nucleus*) no hipotálamo, estrutura frequentemente denominada "relógio biológico", que gera o ritmo circadiano. A ativação dos receptores MT_1 inibe o disparo neuronal no SNC e a secreção de prolactina pela adeno-hipófise. A ativação dos receptores MT_2 altera o ritmo circadiano gerado dentro do SNC. A melatonina tem propriedades antioxidantes e pode ter uma ação neuroprotetora nas doenças de Alzheimer e de Parkinson (ver Capítulo 41).

Oferecida por via oral, a melatonina é bem absorvida, porém é metabolizada depressa, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos. Com base na sua habilidade em reiniciar o relógio circadiano, esta tem sido promovida em várias utilizações, como o controle do *jet lag*, melhora de desempenho de trabalhadores com turnos noturnos, tratamento da insônia em idosos e controle de transtornos do sono em crianças com

autismo ou com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), mas os ensaios clínicos não têm sido convincentes. A **ramelteona**, um agonista dos receptores MT_1 e MT_2, é utilizada para o tratamento de insônia (ver Capítulo 45), e a **agomelatina**, que também apresenta ações agonistas sobre os receptores MT_1 e MT_2, assim como ações antagonistas sobre os receptores 5-HT_{2C}, é um novo fármaco antidepressivo (ver Capítulo 48).

YXIDO NHTRICO

O NO, como mediador periférico, é discutido no Capítulo 21. Sua significância como importante mediador químico no sistema nervoso demandou reajuste considerável de nossa visão sobre neurotransmissão e sobre neuromodulação (para revisão, ver Chachlaki *et al.*, 2017). Os principais critérios para as substâncias transmissoras – especificamente que os neurônios devem possuir maquinário para a síntese e para o armazenamento da substância, que ela deve ser liberada dos neurônios por exocitose, que ela deve interagir com receptores de membrana específicos e que deve haver mecanismos para sua inativação – não se aplicam ao NO. Além disso, ele é um gás inorgânico, nem de perto parecido com as moléculas com que os farmacologistas estão acostumados a lidar. A função mediadora do NO está hoje bem estabelecida (Zhou e Zhu, 2009). O NO difunde-se rapidamente pelas membranas celulares, e sua ação não é especificamente localizada. Sua meia-vida depende muito do ambiente químico, variando de segundos, no sangue, até minutos, nos tecidos normais. A taxa de inativação do NO (ver Capítulo 21, reação 21.1) aumenta desproporcionalmente com a concentração de NO; assim, níveis baixos de NO são relativamente estáveis. A presença de superóxido, com o qual o NO reage (ver adiante), reduz de maneira considerável sua meia-vida.

O NO no sistema nervoso é produzido principalmente pela forma neuronal constitutiva da *NO sintase* (nNOS; ver Capítulo 21), que pode ser detectada histoquimicamente ou por marcação imune. Essa enzima está presente em cerca de 2% dos neurônios, tanto interneurônios curtos quanto neurônios dos tratos longos, em quase todas as áreas cerebrais, com

concentrações particulares no cerebelo e no hipocampo. Ela ocorre nos corpos celulares e nos dendritos, bem como nos terminais axônicos, sugerindo que o NO pode ser produzido pré e pós-sinapticamente. A nNOS é dependente de calmodulina e é ativada por aumento do Ca^{2+} intracelular, o que pode ocorrer por muitos mecanismos (ver Capítulo 4), incluindo a condução do potencial de ação e a ação do neurotransmissor, em especial pela ativação do glutamato dos receptores de NMDA. O NO não é armazenado, mas liberado assim que produzido. Muitos estudos mostraram que a produção de NO é aumentada pela ativação das vias sinápticas, ou por outros eventos, como a isquemia cerebral (ver Capítulo 41).

O NO exerce ações pré e pós-sinápticas sobre os neurônios, assim como atua sobre as células da glia (Garthwaite, 2008). Produz seus efeitos de duas maneiras principais:

1. Pela ativação da guanilato ciclase solúvel, levando à produção de GMPc, que pode, ou por si ou por meio da ativação da proteinoquinase G, alterar os canais iônicos membranares (Steinert *et al.*, 2010). Esse mecanismo de controle "fisiológico" opera em baixas concentrações de NO, de cerca de 0,1 μmol/l.
2. Reagindo com o radical livre superóxido para gerar o peroxinitrito, ânion altamente tóxico, que age pela oxidação de várias proteínas intracelulares. Isso exige concentrações de 1 a 10 μmol/l, que são atingidas na isquemia cerebral.

Há boa evidência de que o NO desempenhe um papel na plasticidade sináptica (ver Capítulo 39), pois a potencialização e a depressão a longo prazo são reduzidas ou evitadas pelos inibidores da nNOS e estão ausentes nos camundongos transgênicos nos quais o gene *nNOS* foi adulterado.

Com base no mesmo tipo de evidência, acredita-se que o NO também desempenhe um papel importante nos mecanismos pelos quais a isquemia causa morte neuronal (ver Capítulo 41). Há também evidência de que ele possa estar envolvido em outros processos, incluindo a neurodegeneração na doença de Parkinson, na demência senil e na esclerose lateral amiotrófica.

▼ **Outros "transmissores gasosos"**. Estes incluem monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio e, mais recentemente, amônia

(ver Capítulo 21 e Wang, 2014). Enquanto evidência para os seus papéis em distúrbios do SNC está se acumulando, sua farmacologia está ainda em um estado muito preliminar.

O **monóxido de carbono** (CO) é mais bem conhecido como gás venenoso presente na combustão dos veículos, que se liga fortemente à hemoglobina, causando anoxia tecidual. Entretanto, ele também é formado de maneira endógena e tem muitas características em comum com o NO. Os neurônios e outras células contêm uma enzima geradora de CO, a hemoxigenase, e o CO, assim como o NO, ativa a guanilato ciclase. Tem havido alguma evidência de que o CO desempenhe um papel nos mecanismos de memória no hipocampo (Cutajar e Edwards, 2007).

Tem sido postulado que o **sulfeto de hidrogênio** (H_2S) esteja envolvido em aprendizagem, memória e percepção da dor, mas quase todos os outros neurotransmissores e neuromoduladores também têm sido envolvidos nesses processos! Foi sugerido que as concentrações de H_2S no encéfalo estejam diminuídas nas doenças de Alzheimer e de Parkinson, mas a relevância de tais observações ainda precisa ser trabalhada.

MEDIADORES LIPHDICOS

▼ Sabe-se que a formação do ácido araquidônico e sua conversão em eicosanoides (principalmente prostaglandinas, leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetraenoicos [HETE]; ver Capítulo 18) e em canabinoide, anandamida e 2-araquidonoilglicerol (ver Capítulo 20) ocorrem no SNC.

A clivagem dos fosfolipídios, levando à produção do ácido araquidônico, ocorre nos neurônios em resposta à ativação do receptor por muitos e diferentes mediadores, incluindo os

neurotransmissores. O ácido araquidônico assim formado pode agir diretamente como mensageiro intracelular, controlando tanto os canais iônicos quanto várias partes da cascata das proteinoquinases (ver Capítulo 3), produzindo não só efeitos rápidos mas também efeitos retardados na função neuronal. Tanto o próprio ácido araquidônico quanto seus produtos escapam prontamente da célula de origem e podem afetar estruturas vizinhas, incluindo os terminais pré-sinápticos (sinalização retrógrada) e as células adjacentes (sinalização parácrina), que agem nos receptores ou que agem diretamente como mensageiros intracelulares. A Figura 40.7 mostra visão esquemática de diferentes papéis que esses agentes podem ter na sinapse.

O ácido araquidônico pode ser metabolizado em eicosanoides, alguns dos quais (principalmente os HETE) também podem agir como mensageiros intracelulares, atuando na mesma célula. Os eicosanoides podem, além disso, exercer efeito autócrino por intermédio de receptores de membrana expressos pela célula (ver Capítulo 18). Os eicosanoides desempenham papéis importantes na função neural, como dor, regulação da temperatura, indução de sono, plasticidade sináptica e aprendizado espacial.

É agora geralmente aceito que os endocanabinoides, tais como anandamida e 2-araquidonilglicerol, atuem como mensageiros sinápticos retrógrados no SNC (ver Pertwee, 2015 e Capítulo 20). Eles são sintetizados e segregados em resposta a um aumento de Ca^{2+} intracelular e ativam receptores pré-sinápticos CB_1, inibindo a liberação de neurotransmissores como glutamato e GABA. Os receptores CB_1 estão amplamente distribuídos no encéfalo e na medula espinal, não apenas em neurônios, mas também em astrócitos e micróglia, enquanto a

expressão dos receptores CB_2 é muito menor, mas pode ser suprarregulada sob condições patológicas. Os agonistas de receptores CB_1 têm potencial para o tratamento de vômitos, dor (agonistas de receptores CB_2 podem também ser efetivos em alguns estados dolorosos), espasmos musculares que ocorrem em condições como a esclerose múltipla e ansiedade, assim como em outros distúrbios cerebrais, incluindo doença de Alzheimer e discinesias tardias. Os endocanabinoides liberados no espaço extracelular são removidos para as células por transporte facilitado, para o qual foram desenvolvidos inibidores, e depois metabolizados (Cascio e Marini, 2015). A anandamida é metabolizada pela hidrolase da amida de ácidos graxos (FAAH; ver Capítulo 20). Os inibidores de FAAH potenciam os efeitos dos endocanabinoides, tendo sido demonstrado serem analgésicos efetivos em modelos animais da dor (Roques *et al.*, 2012).[6] O antagonista do receptor CB_1 **rimonabanto** foi introduzido como um agente antiobesidade, mas foi subsequentemente retirado do mercado devido aos seus efeitos negativos no humor (ver Capítulo 20). Os endocanabinoides, além de serem agonistas de receptores canabinoides, interagem também com uma variedade de canais iônicos, incluindo canais TRPV1 (ver Figura 40.7 e Capítulo 43), receptores 5-HT3 (pp. 504-505), canais de cálcio e canais de potássio (Pertwee, 2015).

O ácido lisofosfatídico e a esfingosina-1-fosfato são fosfolipídios com funções de sinalização importantes no encéfalo e em outras partes do corpo. Seus efeitos são mediados por múltiplos receptores acoplados à proteína G (LPA1-6 e S1 P1-5). Estão em fase III de ensaios clínicos agonistas de receptores S1P1 para o tratamento da esclerose múltipla (ver Capítulo 41).

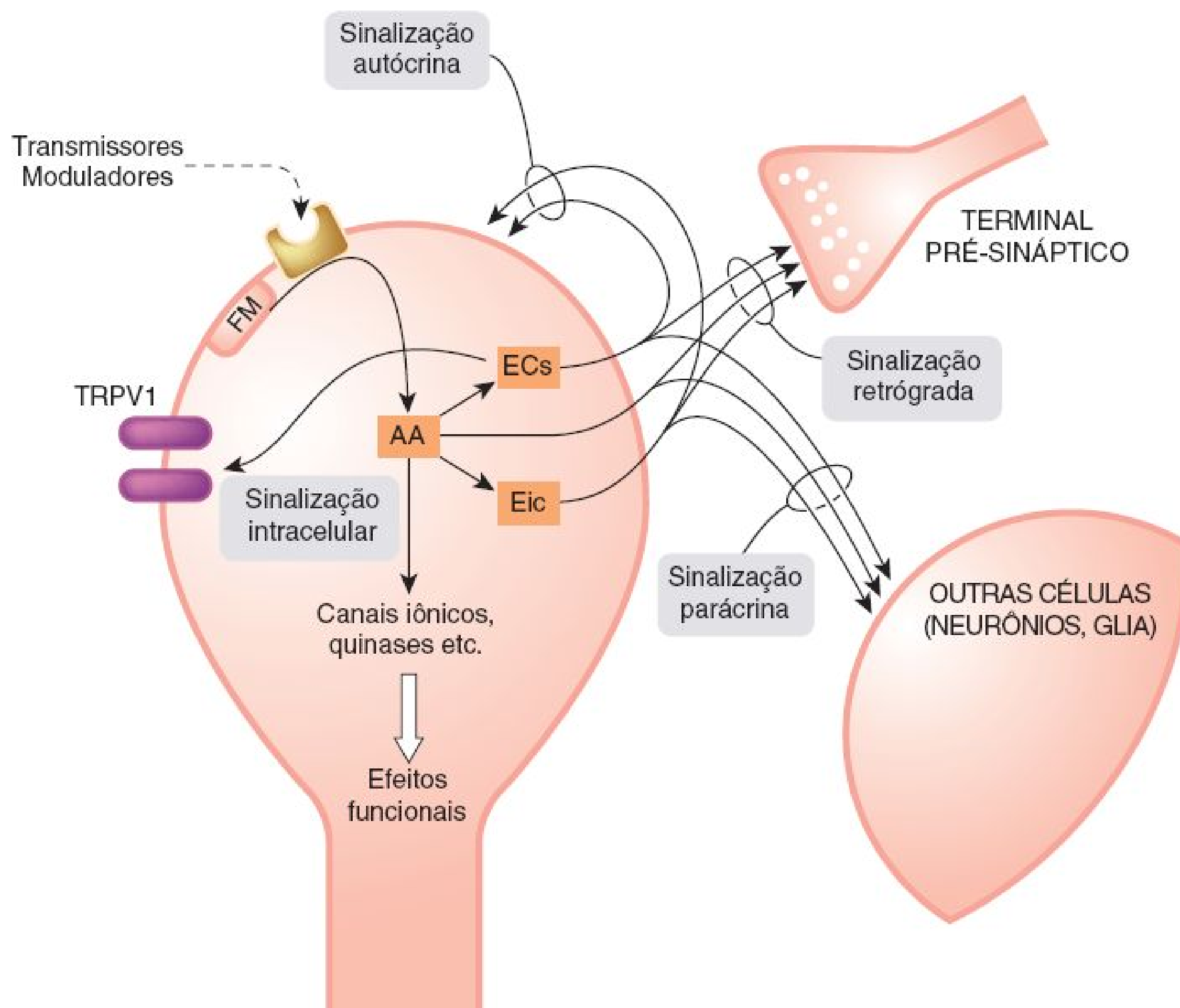


Figura 40.7 Modos postulados de sinalização pelos mediadores lipídicos. O ácido araquidônico (AA) é formado por clivagem mediada por receptor dos fosfolipídios da membrana. Ele pode agir diretamente como mensageiro intracelular nos canais iônicos ou nos componentes de diferentes cascatas de quinases, produzindo vários efeitos a longo e curto prazo. Ele também pode ser convertido nos eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos ou ácidos hidroxieicosatetraenoicos [HETE]) ou em endocanabinoides (EC), em anandamida e 2-araquidonoilglicerol. Os EC também podem agir como mensageiros intracelulares e ativar os canais de TRPV1. Os HETE também podem agir diretamente como mensageiros intracelulares. Todos esses mediadores também se difundem para fora da célula e exercem seus efeitos nos terminais pré-sinápticos e nas células vizinhas, agindo tanto nos receptores extracelulares quanto nos intracelulares. Há exemplos da maioria desses modos de sinalização, porém apenas informações limitadas sobre seu

significado funcional no sistema nervoso. *Eic*, eicosanoides; *FM*, fosfolipídio da membrana.

Outros transmissores e moduladores 

Purinas

- O ATP funciona como neurotransmissor, sendo armazenado em vesículas e liberado por exocitose. Ele age por intermédio de receptores P2X ionotrópicos e dos receptores P2Y metabotrópicos
- O ATP citosólico está presente em concentração relativamente elevada e pode ser liberado diretamente se a viabilidade neuronal estiver comprometida (p. ex., no acidente vascular encefálico). A liberação excessiva pode ser neurotóxica
- O ATP liberado é rapidamente convertido em ADP, AMP e adenosina
- A adenosina não é armazenada em vesículas, e sim liberada por mecanismos transportadores ou gerada pelo ATP liberado, principalmente em condições patológicas
- A adenosina exerce, principalmente, efeitos inibitórios, por intermédio dos receptores A_1 e A_2, resultando em efeitos sedativos, anticonvulsivantes e neuroprotetores, e agindo como um mecanismo de segurança
- As metilxantinas (p. ex., **cafeína**) são antagonistas dos receptores A_2 e aumentam o nível de alerta.

Histamina

- A histamina preenche os critérios para um neurotransmissor. Os neurônios histaminérgicos originam-se em uma pequena área do hipotálamo e apresentam distribuição generalizada
- Os receptores H_1, H_2 e H_3 estão espalhados pelo encéfalo
- As funções da histamina não estão bem compreendidas, as principais pistas são que os neurônios histaminérgicos estão ativos durante as horas do despertar, e os antagonistas do receptor H_1 são fortemente sedativos
- Os antagonistas do receptor H_1 são antieméticos.

Melatonina

- A melatonina é sintetizada da 5-hidroxitriptamina, principalmente na glândula pineal, da qual é liberada como um hormônio circulante

- A secreção é controlada pela intensidade da luz, sendo baixa durante o dia e alta à noite. As fibras da retina correm para o núcleo supraquiasmático (“relógio biológico”), que controla a glândula pineal por meio de sua inervação simpática
- A melatonina age nos receptores MT_1 e MT_2 no encéfalo
- Agonistas para os receptores da melanona induzem o sono e apresentam propriedades antidepressivas.

Outros mediadores 

Óxido nítrico (ver Capítulo 21)

- A óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) está presente em muitos neurônios do SNC, e a produção de NO é incrementada por mecanismos (p. ex., ação transmissora) que aumentam o Ca^{2+} intracelular
- O NO afeta a função neuronal, aumentando a formação de GMPc, produzindo tanto efeitos inibitórios quanto excitatórios nos neurônios
- Em grandes quantidades, o NO forma o peroxinitrito, que contribui para a neurotoxicidade
- A inibição da nNOS reduz a potencialização a longo prazo e a depressão a longo prazo, provavelmente por causa das funções do NO como um mensageiro retrógrado. A inibição da nNOS também protege contra a lesão cerebral isquêmica nos modelos animais
- O monóxido de carbono e o sulfeto de hidrogênio também podem ser mediadores neurais.

Mediadores lipídicos

- O ácido araquidônico é produzido nos neurônios por hidrólise dos fosfolipídios mediada por receptor. Ele é convertido em vários eicosanoides e em endocanabinoides
- O próprio ácido araquidônico, bem como seus produtos ativos, pode produzir efeitos rápidos e lentos pela regulação dos canais iônicos e pelas cascatas das proteinoquinases. Esses efeitos podem ocorrer na célula doadora ou nas células e terminais nervosos adjacentes
- A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol são ativadores endógenos dos receptores canabinoides CB_1 e CB_2 (ver Capítulo 20) e também receptor TRPV1 (ver Capítulo 43).

CONSIDERA3XES FINAIS

Nos últimos dois capítulos, tomamos um caminho longo e tortuoso por meio do encéfalo e de sua química, com duas questões em mente: quais mediadores e quais receptores desempenham um papel-chave nas funções cerebrais? Como a informação se relaciona com fármacos existentes e futuros que visem corrigir disfunções? Por meio de um grande exército de pesquisadores, empregando um arsenal de técnicas modernas e poderosas, as respostas a essas questões estão sendo lentamente alcançadas. A disposição dos alvos potenciais no SNC – compreendendo múltiplos subtipos de receptores, muitos com a complexidade adicional das montagens heteroméricas, das variantes divididas etc., em conjunto com os mecanismos reguladores que controlam sua expressão e sua localização – continua a crescer em complexidade. A especulação sobre o melhor alvo a apontar para melhorar o efeito de alguma disfunção cerebral em particular, tal como o acidente vascular encefálico ou a esquizofrenia, tornou-se menos focalizada, ainda que mais bem informada que há duas décadas. Nos capítulos que se seguem nesta seção, descobriremos que a maioria dos sucessos terapêuticos veio de descobertas ocasionais, que foram seguidas empiricamente; poucas seguiram a rota lógica baseada em algum mecanismo para o sucesso. A visão otimista é que isso está mudando e que as futuras descobertas terapêuticas dependerão menos de sorte e mais da lógica molecular. No entanto, a revolução chega lentamente. Um dos problemas-chave, talvez, é que o encéfalo coloca células, organelas e moléculas exatamente onde são necessárias e usa as mesmas moléculas para realizar diferentes funções em diferentes localizações. Os cientistas descobridores de fármacos estão ficando exímios em imaginar ligantes específicos para as moléculas (ver Capítulo 60), porém não há sistemas de liberação capazes de levá-los a regiões cerebrais anatomicamente macroscópicas, muito menos a células e a estruturas subcelulares específicas.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referências gerais

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to Neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Livro claro e bem escrito que fornece informações mais detalhadas sobre muitos dos tópicos abordados neste capítulo*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Holtzman, M., Malenka, R.C., 2015. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, third ed. McGraw-Hill, New York. (*Bom livro*)

Norepinefrina

Bylund, D.B., 2007. Receptors for norepinephrine and signal transduction pathways. In: Ordway, G.A., Schwartz, M.A.Frazer, A. (Eds.), Brain Norepinephrine. Cambridge University Press, London.

Nikolic, K., Agbaba, D., 2012. Imidazoline antihypertensive drugs: selective I_1-imidazoline receptor activation. Cardiovasc. Ther. 30, 209–216. (*Uma atualização da potencial utilidade de fármacos que atuam nos misteriosos receptores de imidazolina*)

Dopamina

Björklund, A., Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci. 30, 194–202. (*Breve revisão sobre a anatomia dos neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso central*)

De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D_2 receptors. Curr. Opin. Pharmacol. 9, 53–58.

Girault, J.A., Greengard, P., 2004. The neurobiology of dopamine signalling. Arch. Neurol. 61, 641–644. (*Breve revisão*)

5-Hidroxitriptamina

Filip, M., Bader, M., 2009. Overview of 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. Pharm. Rep. 61, 761–777.

Jensen, A.A., Davies, P.A., Bräuner-Osborne, H., Krzywkowski, K., 2008. 3B but which 3B? And that's just one of the questions: the heterogeneity of human 5-HT_3 receptors. Trends Pharmacol. Sci. 29, 437–444. (*Discute a potencial complexidade dos receptores 5-HT_3, agora que novas subunidades foram descobertas*)

Muller, C., Jacobs, B., 2009. Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin, vol. 18, (Handbook of Behavioral Neuroscience). Academic Press, Oxford. (*Cobertura extensa sobre o papel da 5-HT no cérebro*)

Peters, J.A., Hales, T.G., Lambert, J.J., 2005. Molecular determinants of single-channel conductance and ion selectivity in the Cys-loop family: insights from the 5-HT_3 receptor. Trends Pharmacol. Sci. 26, 587–594. (*Para aqueles que pensam que os canais iônicos acionados por ligantes são apenas simples poros abertos por neurotransmissores, essa revisão contém algumas surpresas!*)

Acetilcolina

Delmas, P., Brown, D.A., 2005. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. Nat. Rev. Neurosci. 6, 850–862. (*Fornece informações sobre a importância funcional da "tendência M" e o potencial terapêutico dos fármacos para modificá-la*)

Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F., 2008. Brain nicotinic acetylcholine recep-tors: native subtypes and their relevance. Trends Pharmacol. Sci. 27, 482–491.

Hasselmo, M.E., 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. Curr. Opin. Neurobiol. 16, 710–715.

Khakh, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. J. Auton. Nerv. Syst. 81, 110–121. (*Descreve como a ativação dos canais de cátion pré-sinápticos acionados por ligantes pode aumentar ou inibir a liberação do neurotransmissor*)

Wess, J., 2004. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 44, 423–450. (*Descrição dos efeitos funcionais da deleção de várias isoformas de mAChR centrais e periféricos*)

Outros mensageiros

Boison, D., Aronica, E., 2015. Comorbidities in neurology: is adenosine the common link? Neuropharmacology 97, 18–34.

Brown, R.E., Stevens, D.R., Haas, H.L., 2001. The physiology of brain histamine. Prog. Neurobiol. 63, 637–672. (*Excelente revisão*)

Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., et al., 2006. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 332, 385–393.

Cascio, M.G., Marini, P., 2015. Biosynthesis and fate of endocannabinoids. In 'Endocannabinoids', Pertwee R.G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. 231, 39–58.

Castillo, P.E., Younts, T.J., Chávez, A.E., Hashimotodani, Y., 2012. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 76, 70–81.

Chachlaki, K., Garthwaite, J., Prevot, V., 2017. The gentle art of saying NO: how nitric oxide gets things done in the hypothalamus. Nat. Rev. Endocrinol. 13, 521–535.

Chen, J.F., Eltzschig, H.K., Fredholm, B.B., 2013. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? Nat. Rev. Drug Discov. 12, 265–286.

Cutajar, M.C., Edwards, T.M., 2007. Evidence for the role of endogenous carbon monoxide in memory processing. J. Cogn. Neurosci. 19, 557–562.

Dubocovich, M.L., Delagrange, P., Krause, D.N., Sugden, D., Cardinali, D.P., Olcese, J., 2010. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV.

Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol. Rev. 62, 343–380.

Ellenbroek, B.A., Ghiabi, B., 2014. The other side of the histamine H3 receptor. Trends Neurosci. 37, 191–199.

Fredholm, B.B., Chen, J.F., Masino, S.A., Vaugeois, J.M., 2005. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and from drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 395–412.

Garthwaite, J., 2008. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. Eur. J. Neurosci. 27, 2783–2802.

Jacobson, K.A., Muller, C.E., 2016. Medicinal chemistry of adenosine, P2Y and P2X receptors. Neuropharmacology 104, 31–49.

Jockers, R., Delagrange, P., Dubocovich, M.L., et al., 2016. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. Br. J. Pharmacol. 173, 2702–2725.

Khakh, B.S., North, R.A., 2012. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. Neuron 76, 51–69.

Pertwee, R.G., 2015. Endocannabinoids and their pharmacological action. In ‘Endocannabinoids’, Pertwee R.G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. 231, 1–38.

Roques, B.P., Fournié-Zaluski, M.C., Wurm, M., 2012. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 292–310. (*Uma abordagem interessante do potencial de tais inibidores na redução da dor.*)

Steinert, J.R., Chernova, T., Forsythe, I.D., 2010. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. Neuroscientist 16, 435–452.

Wang, R., 2014. Gasotransmitters: growing pains and joys. Trends Biochem. Sci. 39, 227–232.

Zhou, L., Zhu, D.Y., 2009. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation and clinical implications. Nitric Oxide 20, 223–230.

[1] São, se assim preferirem, vozes que nos fazem ficar alegres ou tristes, sonolentos ou alertas, cautelosos ou aventureiros, enérgicos ou preguiçosos, embora não saibamos exatamente o porquê – muito semelhante ao que se passa nas doenças mentais.

[2] O receptor α_{1C} foi posteriormente encontrado como sendo idêntico ao receptor α_{1A}.

[3] Não existe receptor 5-HT_{1C}. O receptor 5-HT_{1C} original foi reclassificado como 5-HT_{2C}.

[4] Ver Khahk e Henderson (2000) para uma descrição sobre como os canais ativados por ligantes seletivos para cátions pré-sinápticos podem, sob diferentes circunstâncias, facilitar ou aumentar a liberação do neurotransmissor.

[5] Infelizmente, a nomenclatura dos receptores P2Y foi desenvolvida de uma forma um pouco aleatória. Há fortes evidências da existência dos receptores $P2Y_{1,2,4,6,11,12,13}$ e $_{14}$, mas não de outros.

[6] Os leitores podem se recordar da trágica fase I do ensaio clínico de um inibidor FAAH, BIA 10-2474, que causou lesões súbitas e graves no SNC e resultou em morte cerebral de um indivíduo e em lesão cerebral permanente em quatro outros. Nessas circunstâncias, os efeitos adversos se deveram a ações do fármaco em outras lipases.

41 Doenças Neurodegenerativas

CONSIDERA3XES GERAIS

Como regra, os neurônios mortos no sistema nervoso central (SNC) adulto não são substituídos,[1] tampouco seus terminais podem regenerar-se quando os axônios são interrompidos. Portanto, qualquer processo patológico que cause morte neuronal tem, em geral, consequências irreversíveis. À primeira vista, este parece um território bem pouco promissor para a intervenção farmacológica e, de fato, o tratamento farmacológico é, no momento, muito limitado, exceto no caso da doença de Parkinson (DP). Apesar disso, a incidência e o impacto social das doenças cerebrais neurodegenerativas na população idosa resultaram em enorme esforço de pesquisa nos últimos anos.

Neste capítulo, é descrita uma série de condições neurodegenerativas: lesão isquêmica cerebral (acidente vascular encefálico [AVE]), doença de Alzheimer (DA), DP, doença de Huntington (DH), esclerose lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME) e esclerose múltipla (EM).

Os principais tópicos discutidos neste capítulo são:

- Mecanismos responsáveis pela morte neuronal, focalizados nos defeitos genéticos, na agregação proteica (p. ex., amiloidose), excitotoxicidade, estresse oxidativo e apoptose

- Enfoques farmacológicos da neuroproteção, com base nos mecanismos mencionados
- Enfoques farmacológicos para compensação da perda neuronal (aplicáveis principalmente à DA e à DP).

ERROS NO DOBRAMENTO (*MISFOLDING*) E AGREGA3ГO PROTEICOS NAS DOEN3AS NEURODEGENERATIVAS CRΦNICAS

Erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteicos são a primeira etapa em muitas doenças degenerativas (Peden e Ironside, 2012). O dobramento significa a adoção de conformações anômalas por certas proteínas normalmente expressas, de maneira que elas tendem a formar grandes agregados insolúveis (Figura 41.1). A conversão da cadeia linear de aminoácidos produzida pelo ribossomo em uma proteína funcional exige que ela seja dobrada corretamente em formatação compacta com os aminoácidos específicos localizados na sua superfície. Essa complicada sequência de passos pode facilmente falhar e levar a variantes com dobramentos proteicos errados que são incapazes de encontrar o caminho de volta para a conformação “nativa” correta. As moléculas com dobramentos proteicos errados não são funcionais com relação à função normal da proteína, porém podem causar problemas no interior da célula. Os dobramentos proteicos errados significam, com frequência, que resíduos hidrofóbicos que normalmente estariam enterrados no centro da proteína estão expostos em sua superfície, o que dá à molécula forte tendência para colar nas membranas celulares e para agregação, inicialmente como oligômeros e, em seguida, como agregados microscópicos insolúveis (ver Figura 41.1), o que leva à morte dos neurônios. A tendência para adotar tais conformações pode ser favorecida por mutações específicas da proteína em questão ou por infecção por príons.[2]

As conformações com dobramentos proteicos errados podem ser geradas espontaneamente em velocidade lenta por toda a vida, de forma que os agregados acumulam-se gradualmente com a idade. No sistema nervoso, os agregados frequentemente formam estruturas distintas, conhecidas, em geral, como *depósitos amiloides*, que são visíveis ao microscópio e característicos

das doenças neurodegenerativas. Embora os mecanismos não estejam esclarecidos, tais agregados – ou os precursores proteicos com dobramentos proteicos errados – levam à morte neuronal. Os exemplos de doenças neurodegenerativas causadas por esses dobramentos proteicos anômalos e pelos agregados proteicos são mostrados na Tabela 41.1.

O cérebro apresenta certa variedade de mecanismos protetores que limitam o acúmulo desses agregados proteicos. Os principais envolvem a produção das proteínas "acompanhantes", que se ligam às proteínas recém-sintetizadas ou com dobramentos proteicos errados e as encorajam a dobrar-se corretamente, e a reação de "ubiquitinação", que prepara as proteínas para destruição dentro da célula. O acúmulo de depósitos proteicos ocorre quando esses mecanismos protetores são incapazes de evitá-los.

MECANISMOS DA MORTE NEURONAL

A lesão aguda das células faz com que elas sofram *necrose*, reconhecida patologicamente por inchaço celular, vacuolização e lise, e associada à sobrecarga de Ca^{2+} das células e lesão da membrana (p. 516). As células necróticas tipicamente esvaziam seu conteúdo no tecido adjacente, evocando a resposta inflamatória. A inflamação crônica é característica de quase todas as alterações neurodegenerativas (Schwab e McGeer, 2008) e um possível alvo para a intervenção terapêutica.

As células também podem morrer por *apoptose* (morte celular programada, ver Capítulo 6), um mecanismo mais lento que é essencial para muitos processos durante a vida, incluindo desenvolvimento, regulação imune e remodelação tecidual. A apoptose, bem como a necrose, ocorre tanto em doenças neurodegenerativas agudas (como o AVE e o trauma cranioencefálico) como em doenças crônicas (como DA e DP e Parkinson). A distinção entre necrose e apoptose como processos que levam à neurodegeneração não é absoluta, pois desafios como a excitoxicidade e o estresse oxidativo podem ser suficientes para destruir as células diretamente ou, se menos intensos, induzi-las a sofrer apoptose. Ambos os processos, portanto, representam possíveis alvos para tratamento farmacológico neuroprotetor putativo. A interferência farmacológica nas vias apoptóticas pode tornar-se possível no futuro; contudo, no presente, a maioria dos

esforços está dirigida para os processos envolvidos na necrose celular e para a compensação farmacológica da perda neuronal.

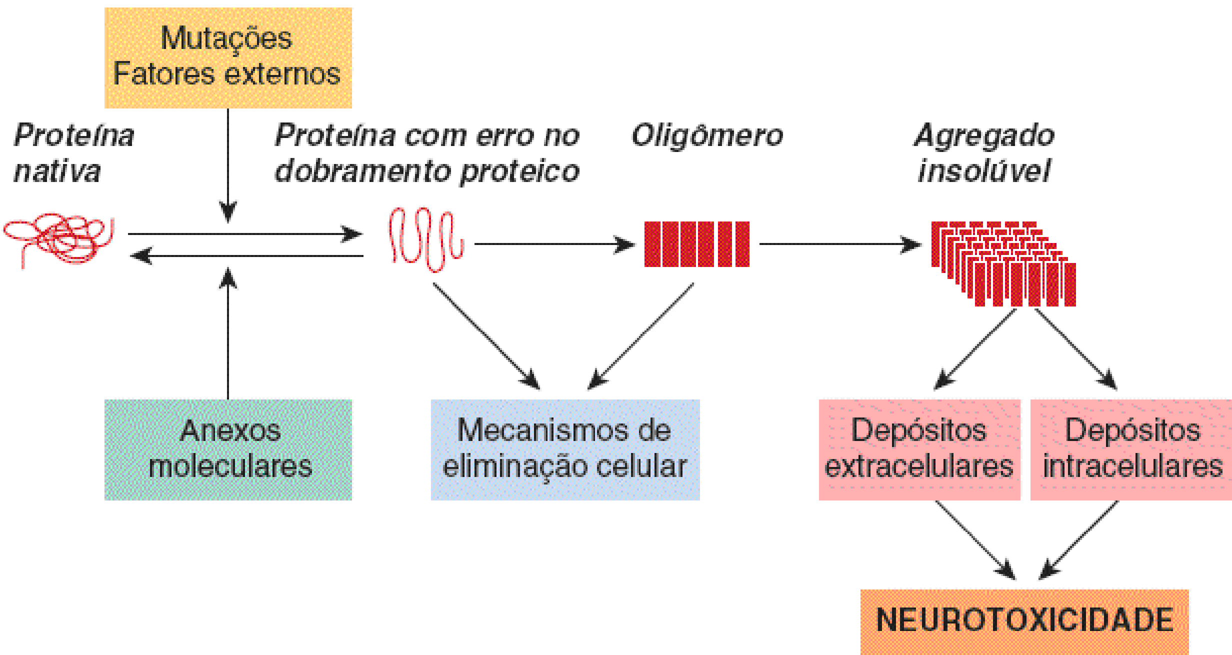


Figura 41.1 **Erros no dobramento (*misfolding*) proteico: um processo envolvido em muitas doenças neurodegenerativas crônicas.**

Tabela 41.1 Exemplos de doenças neurodegenerativas associadas a dobramentos proteicos errados e agregação.[a]

Doença	Proteína	Patologia característica	Notas
Doença de Alzheimer	β-amiloide (Aβ)	Placas amiloides	As mutações Aβ ocorrem nas raras formas familiares da doença de Alzheimer
	Tau	Agregados neurofibrilares	Implicados em outras patologias ("tauopatias"), bem como na doença de Alzheimer

Doença de Parkinson	α-sinucleína	Corpos de Lewy	As mutações da α-sinucleína ocorrem em alguns tipos de doença de Parkinson familiar
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Proteína príon	Agregados insolúveis de proteínas priônicas	Transmitida pela infecção com proteína príon em seu estado dobrado erradamente (*misfolded*)
Doença de Huntington	Huntingtina	Sem lesões macroscópicas	Uma das várias alterações genéticas da "repetição de poliglutaminas"
Esclerose lateral amiotrófica (uma forma de doença do neurônio motor)	Superóxido dismutase	Perda de neurônios motores	A superóxido dismutase mutada tende a formar agregados; a perda da função enzimática aumenta a suscetibilidade ao estresse oxidativo

[a]As alterações com agregados proteicos são, com frequência, conhecidas coletivamente como amiloidoses e afetam outros órgãos além do cérebro.

Dobramentos proteicos errados 

- Muitas doenças neurodegenerativas crônicas envolvem os dobramentos errôneos (*misfoldings*) de formas normais ou mutadas de proteínas fisiológicas. Os exemplos incluem DA, DP, ELA e muitas doenças menos comuns
- As proteínas com dobramentos proteicos errados são normalmente removidas por intermédio das vias de degradação intracelular, o que pode estar alterado nas doenças neurodegenerativas
- As proteínas com dobramentos proteicos errados tendem a agregar-se, inicialmente como oligômeros solúveis e posteriormente como grandes agregados insolúveis que se acumulam intracelular ou extracelularmente como depósitos microscópicos, que são estáveis e resistentes à proteólise
- As proteínas com dobramentos proteicos errados com frequência apresentam resíduos hidrofóbicos superficiais que promovem a agregação e a associação às membranas
- Os mecanismos responsáveis pela morte neuronal são obscuros, porém há evidências de que tanto os agregados solúveis quanto os depósitos microscópicos podem ser neurotóxicos.

EXCITOTOXICIDADE

Apesar de seu papel onipresente como neurotransmissor, o **glutamato** é altamente tóxico para os neurônios, fenômeno denominado *excitotoxicidade* (ver Capítulo 39). A baixa concentração de glutamato aplicada aos neurônios em cultura destrói as células, e o achado nos anos 1970 de que o glutamato administrado oralmente produz neurodegeneração *in vivo* causou alarme considerável por causa do uso generalizado do glutamato como aditivo para “reforço do gosto” dos alimentos. A “síndrome do restaurante chinês” – um ataque agudo de rigidez de nuca e dor torácica – é bem conhecida, porém, até hoje, a possibilidade de neurotoxicidade mais séria é apenas hipotética.

A injeção local de *ácido caínico*, um agonista do receptor de glutamato, é usada experimentalmente para produzir lesões neurotóxicas. Ela age pela excitação dos neurônios locais liberadores de glutamato e pela liberação de glutamato e, atuando nos receptores NMDA e também nos receptores metabotrópicos (ver Capítulo 39), leva à morte neuronal.

A sobrecarga de cálcio é fator essencial na neurotoxicidade. Os mecanismos pelos quais isso ocorre e leva à morte celular são os seguintes (ver também Figura 41.2):

- O glutamato ativa os receptores NMDA, AMPA e metabotrópicos (locais 1, 2 e 3 na Figura 41.2). A ativação dos receptores AMPA despolariza a célula, que remove o bloqueio pelo Mg^{2+} dos canais NMDA (ver Capítulo 39), permitindo a entrada de Ca^{2+}. A despolarização também abre os canais de cálcio dependentes de voltagem (local 4). Os receptores metabotrópicos provocam a liberação do Ca^{2+} intracelular a partir do retículo endoplasmático. A entrada de Na^+ contribui ainda mais para a entrada de Ca^{2+}, estimulando a troca Ca^{2+}/Na^+ (local 5). A despolarização inibe ou reverte a captação de glutamato (local 6), aumentando, assim, a concentração extracelular de glutamato
- Os mecanismos que normalmente regulam o aumento na concentração do Ca^{2+} citosólico livre incluem o efluxo pela bomba de Ca^{2+} (local 7) e, indiretamente, pela bomba de Na^+ (local 8)
- A mitocôndria e o retículo endoplasmático agem como ralos capacitores para o Ca^{2+} e costumam manter a $[Ca^{2+}]_i$ sob controle. Sobrecarregar os depósitos mitocondriais além de certo ponto, entretanto, atrapalha a função mitocondrial, reduzindo a síntese de ATP e diminuindo, assim, a energia disponível para as bombas de membrana e para o acúmulo de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático. A formação de espécies reativas de oxigênio

(ERO) também é aumentada. Isso representa o ponto de perigo em que a retroalimentação positiva exagera o processo

- A $[Ca^{2+}]_i$ elevada afeta muitos processos; os principais, relevantes para a neurotoxicidade, são:
  - Aumento da liberação de glutamato nos terminais nervosos
  - Ativação das proteases (calpaínas) e lipases, causando lesão da membrana
  - Ativação da NO sintase; embora baixas concentrações de óxido nítrico sejam neuroprotetoras, concentrações elevadas, na presença de ERO, geram o peroxinitrito e os radicais hidroxila livres, que lesam muitas biomoléculas importantes, incluindo os lipídios da membrana, as proteínas e o DNA
  - Incremento da liberação de ácido araquidônico, que aumenta a produção de radicais livres e mediadores inflamatórios, e também inibe a captação de glutamato (local 6).

O glutamato e o Ca^{2+} são indiscutivelmente os dois sinais químicos mais presentes, extracelular e intracelularmente, respectivamente, subjacentes à função cerebral; portanto, é desconcertante que tal estrago citotóxico possa ser desencadeado quando eles saem de controle. Ambos estão estocados em quantidades perigosas nas organelas subcelulares, como granadas de mão em uma loja de munição. A defesa contra a excitotoxicidade é claramente essencial para que o cérebro tenha alguma possibilidade de se manter vivo. O metabolismo energético mitocondrial oferece uma linha de defesa (p. 518), e o comprometimento da função mitocondrial, tornando os neurônios vulneráveis à lesão excitotóxica, pode ser um fator em várias patologias neurodegenerativas, incluindo a DP. Além disso, a lesão na função mitocondrial pode levar à liberação de citocromo C, que é um importante iniciador de apoptose.

O papel da excitotoxicidade na lesão cerebral isquêmica está bem estabelecido (p. 518), e também se acredita que seja um fator nas outras doenças neurodegenerativas, como as abordadas adiante.

▼ Há vários exemplos de patologias neurodegenerativas causadas por toxinas ambientais que agem como agonistas nos receptores de glutamato. O *ácido domoico* é um análogo do glutamato produzido por mexilhões, que foi identificado como a causa de deterioração epidêmica neurológica e mental grave em um grupo das Terras Novas, em 1987. Na ilha de Guam, uma síndrome combinando as características de demência, paralisia e DP foi relacionada com o aminoácido excitotóxico, β-metilamina-alanina, nas sementes de uma planta local. Desencorajar o consumo dessas sementes eliminou a doença quase por completo.

Infelizmente, demonstraram muito pouco sucesso os esforços intensos, com base nos mecanismos descritos anteriormente, para procurar fármacos eficazes para ampla gama de alterações neurodegenerativas, nas quais acredita-se que a excitotoxicidade desempenhe um papel importante. O **riluzol** retarda, em certo nível, a deterioração dos pacientes com ELA (p. 528). Seu mecanismo de ação preciso não está definido. A **memantina**, um composto inicialmente descrito há 40 anos, é antagonista fraco do receptor NMDA que promove pequena melhora dos casos moderados a graves de DA.

APOPTOSE

A apoptose pode ser iniciada por vários sinais da superfície celular (ver Capítulo 6). A célula é sistematicamente desmantelada, e os resíduos contraídos são removidos pelos macrófagos sem causar inflamação. As células apoptóticas podem ser reconhecidas por técnica de coloração que detecta as rupturas características do DNA. Muitas vias de sinalização diferentes podem resultar em apoptose, porém, em todos os casos, a via final que resulta na morte da célula é a ativação de uma família de proteases (caspases), que inativa várias proteínas intracelulares. A apoptose neural é normalmente evitada pelos fatores de crescimento neuronal, incluindo o

fator de crescimento do nervo e o *fator neurotrófico derivado do cérebro*, proteínas secretadas necessárias para a sobrevivência de diferentes populações de neurônios no SNC. Esses fatores de crescimento regulam a expressão de dois produtos gênicos Bax e Bcl-2, sendo Bax pró-apoptótico e Bcl-2, antiapoptótico (ver Capítulo 6). O bloqueio da apoptose, interferindo em pontos específicos dessas vias, representa estratégia atrativa para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores, porém a ideia ainda tem de frutificar.

ESTRESSE OXIDATIVO

O cérebro tem uma alta necessidade energética, suprida quase inteiramente pela fosforilação oxidativa mitocondrial, gerando ATP e, ao mesmo tempo, reduzindo o O_2 molecular a H_2O. Em certas circunstâncias, espécies altamente reativas de oxigênio, por exemplo, radicais livres de oxigênio e hidroxilas e H_2O_2, podem ser geradas como produtos colaterais desse processo (Barnham *et al.*, 2004). O estresse oxidativo é o resultado da produção excessiva dessas espécies reativas. Elas também podem ser produzidas como produto colateral de outras vias bioquímicas, incluindo a síntese de NO e o metabolismo do ácido araquidônico (que estão implicados na excitotoxicidade; ver p. 516), bem como a função mista do sistema P450 mono-oxidase (ver Capítulo 10). Sem antagonismo, os radicais reativos de oxigênio atacam muitas moléculas-chave, incluindo enzimas, lipídios da membrana e DNA. Durante os episódios de reperfusão tecidual após isquemia (p. ex., no AVE), os leucócitos podem exacerbar esse problema ao liberarem os seus próprios produtos citotóxicos à base de oxigênio. Não é de se surpreender que haja mecanismos de defesa, na forma de enzimas, tais como a *superóxido dismutase* (SOD) e a *catalase*, bem como antioxidantes, tais como o ácido ascórbico, a glutationa e o α-tocoferol (vitamina E), que normalmente mantêm essas espécies reativas sob controle. Algumas citocinas, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF)-α, que é produzido em situações de isquemia cerebral ou de inflamação (ver Capítulo 19), exercem efeito protetor, parcialmente por aumentar a expressão da SOD. Os animais transgênicos sem receptores TNF mostram aumento de suscetibilidade à isquemia cerebral. As mutações do gene que codifica a SOD (ver Figura 41.2) estão associadas a ELA, uma doença paralítica fatal,

resultante da degeneração progressiva dos neurônios motores (p. 528); e um camundongo transgênico expressando SOD mutada desenvolve condição similar.[3] O acúmulo de agregados da SOD mutada com enoveladuras proteicas erradas também pode contribuir para a neurodegeneração.

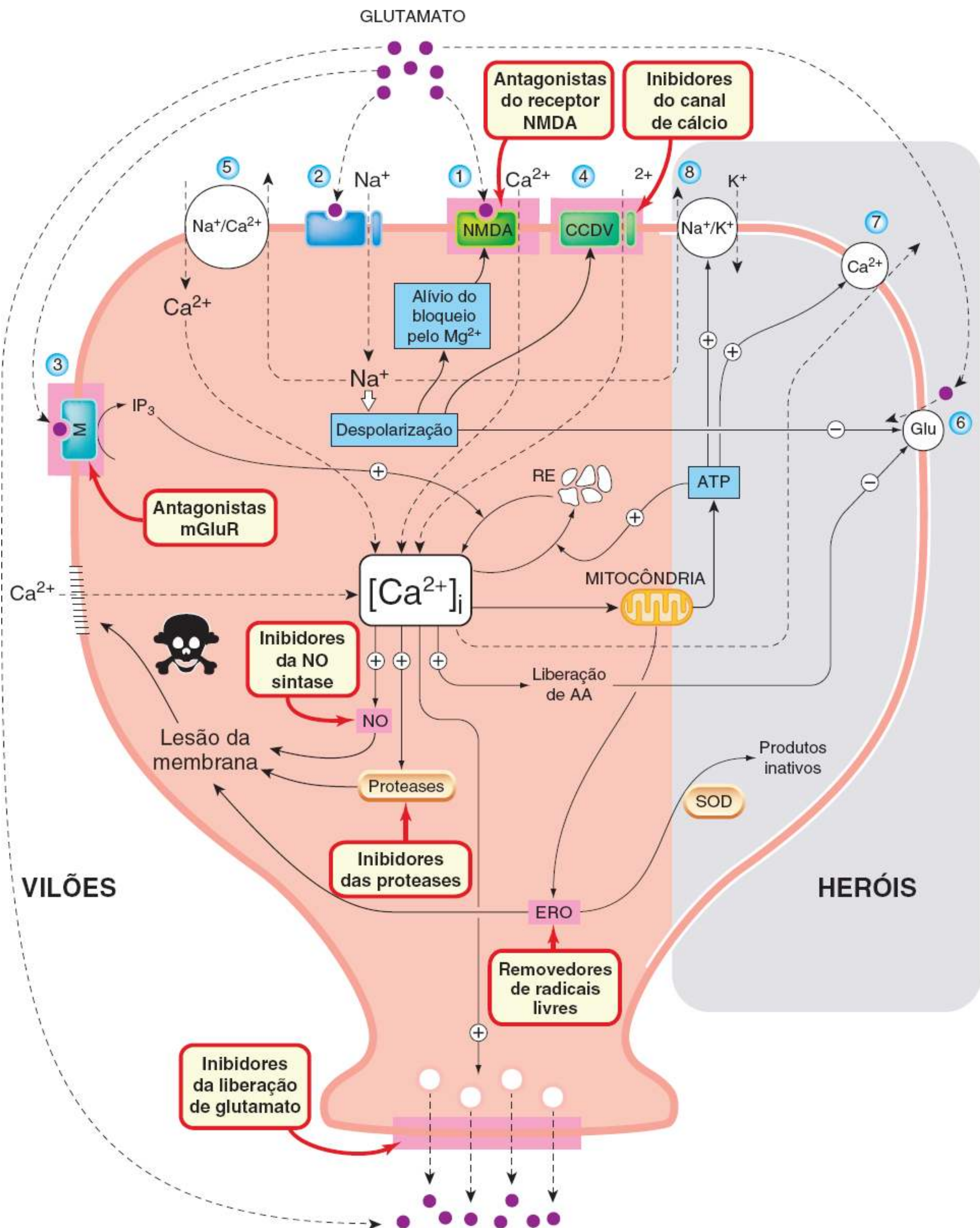


Figura 41.2 **Mecanismos da excitotoxicidade.** Os receptores de membrana, os canais iônicos e os transportadores, identificados pelos números 1 a 8, são discutidos no texto. Os possíveis locais de ação dos

fármacos neuroprotetores (ainda sem valor clínico comprovado) estão *destacados*. Os mecanismos da *esquerda* (vilões) são os que favorecem a morte celular, enquanto os da *direita* (heróis) são protetores. Ver o texto para detalhes. *AA*, ácido araquidônico; *RE*, retículo endoplasmático; *Glu*, captação de glutamato; IP_3, trisfosfato de inositol; *mGluR*, receptor metabotrópico de glutamato; *NO*, óxido nítrico; *ERO*, espécies reativas de oxigênio; *SOD*, superóxido dismutase; *CCDV*, canal de cálcio dependente de voltagem.

A mitocôndria desempenha um papel central no metabolismo energético, e sua falha leva ao estresse oxidativo. Os danos à mitocôndria levam à liberação de citocromo C no citosol, o que também inicia a apoptose. Portanto, a integridade da mitocôndria é essencial para a sobrevivência neuronal, e a disfunção mitocondrial é vista como o principal fator em muitas alterações neurodegenerativas (Itoh *et al.*, 2013). É possível que mutações acumuladas ou herdadas nas enzimas, tais como as da cadeia respiratória mitocondrial, levem a aumento congênito ou relacionado com a idade na suscetibilidade ao estresse oxidativo, que se manifesta em diferentes tipos de doença neurodegenerativa herdada (tais como a DH) e na degeneração relacionada com a idade.

O estresse oxidativo é tanto causa quanto consequência da inflamação (ver Capítulo 7), a qual é característica comum das doenças neurodegenerativas, e acredita-se que contribua para o dano neuronal (Schwab e McGeer, 2008).

Os muitos possíveis alvos para intervenção terapêutica, como os fármacos neuroprotetores, são mostrados na Figura 41.2.

LESΓO CEREBRAL ISQUKMICA

Depois da doença cardíaca e do câncer, os AVE são a causa mais comum de morte na Europa e na América do Norte, e os 70% que não são fatais são a causa mais comum de incapacidade. Aproximadamente 85% dos AVE são *isquêmicos*, em geral devido à oclusão arterial cerebral causada pela formação de um trombo local ou por um êmbolo circulante que se aloja em um estreitamento do vaso. O AVE isquêmico pode ser precedido por ataques isquêmicos transitórios (AIT) ou “mini-AVE”, resultantes de episódios breves de fluxo sanguíneo inadequado. Os AIT produzem sintomas como fraqueza muscular súbita de um membro ou da face, incapacidade de falar,

visão dupla e tonturas. Estes sintomas geralmente se resolvem em 24 horas, mas servem como um aviso de que pode ocorrer um AVE completo em um futuro próximo e que devem ser tomadas medidas para prevenir a aterosclerose adicional (p. 519). O outro tipo de AVE é o *hemorrágico*, decorrente da ruptura de uma artéria cerebral.

Excitotoxicidade e estresse oxidativo 

- Os aminoácidos excitatórios (p. ex., glutamato) podem causar morte neuronal
- A excitotoxicidade está associada principalmente à ativação dos receptores NMDA, porém outros tipos de receptores dos aminoácidos excitatórios também contribuem
- A excitotoxicidade resulta de aumento sustentado na concentração intracelular de Ca^{2+} (sobrecarga de Ca^{2+})
- A excitotoxicidade pode ocorrer em condições patológicas (p. ex., isquemia cerebral, epilepsia) nas quais há liberação excessiva de glutamato. Também pode ocorrer quando são administradas substâncias químicas como o **ácido caínico**
- O Ca^{2+} intracelular aumentado causa morte celular por vários mecanismos, incluindo ativação de proteases, formação de radicais livres e peroxidação lipídica. A formação de óxido nítrico e de ácido araquidônico também está envolvida
- Vários mecanismos agem normalmente para proteger os neurônios contra a excitotoxicidade; os principais são os sistemas de transporte do Ca^{2+}, a função mitocondrial e a produção de removedores de radicais livres
- O estresse oxidativo refere-se a situações (p. ex., hipoxia) nas quais os mecanismos protetores estão comprometidos; acumulam-se espécies reativas de oxigênio e os neurônios tornam-se mais suscetíveis à lesão excitotóxica
- A excitotoxicidade causada por substâncias químicas ambientais pode contribuir para algumas alterações neurodegenerativas
- As medidas destinadas a reduzir a excitotoxicidade incluem o uso de antagonistas do glutamato, fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e removedores de radicais livres; nenhum ainda comprovado para uso clínico
- A disfunção mitocondrial, associada ao envelhecimento, a toxinas ambientais e a anormalidades genéticas, leva ao estresse oxidativo, e é uma característica comum em doenças neurodegenerativas.

FISIOPATOLOGIA

A interrupção prolongada do suprimento sanguíneo para o cérebro inicia a cascata de eventos neuronais mostrada na Figura 41.2, que leva, por sua vez, a consequências mais tardias, incluindo edema e inflamação cerebrais, que também podem contribuir para a lesão cerebral. Lesão adicional pode ocorrer após a reperfusão,[4] por causa da produção de ERO, quando a oxigenação é restaurada. A lesão pela reperfusão pode ser um componente importante nos pacientes com AVE. Esses processos secundários geralmente levam horas para se desenvolver, oferecendo uma janela de oportunidade para a intervenção terapêutica. A lesão produzida pela oclusão de uma importante artéria cerebral consiste em uma região central na qual os neurônios sofrem rapidamente necrose irreversível, circundada por uma penumbra de tecido comprometido, no qual a inflamação e a morte celular apoptótica se desenvolvem, no período de várias horas. Presume-se que o tratamento neuroprotetor oferecido em algumas horas possa inibir essa lesão secundária na área de penumbra.

A excitotoxicidade do glutamato desempenha um papel crítico na isquemia cerebral. A isquemia causa despolarização dos neurônios e a liberação de grandes quantidades de glutamato. Ocorre acúmulo de Ca^{2+}, parcialmente como resultado da ação do glutamato nos receptores NMDA, e tanto a entrada de Ca^{2+} quanto a morte celular seguida de isquemia são inibidas pelos fármacos que bloqueiam os receptores ou canais NMDA (ver Capítulo 39). O NO também é produzido em quantidades muito maiores que as resultantes da atividade neuronal normal (*i. e.*, em níveis que são tóxicos, em vez de moduladores).

ENFOQUES TERAPKUTICOS

O único fármaco aprovado para o tratamento de AVE é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante, **alteplase**, administrado por via intravenosa, que ajuda a restaurar o fluxo sanguíneo pela dissolução do trombo (ver Capítulo 25). Testes clínicos mostraram que ele não reduzia a mortalidade, mas trouxe benefício funcional significativo para os pacientes que sobreviveram. Para ser eficaz, ele tem de ser administrado em cerca de 4,5 horas desde o início do evento trombótico. Além disso, ele não deve ser

administrado nos 15% dos casos em que a causa é a hemorragia e não a trombose; portanto, é essencial a realização de tomografia computadorizada (TC). Essas exigências limitam gravemente a utilização dos agentes fibrinolíticos para o tratamento de AVE, exceto quando instalações de resposta rápida especializada estão disponíveis. A utilização de dispositivos de resgaste de coágulos intra-arteriais (trombectomia mecânica), em combinação com alteplase, revelou benefícios maiores, e esta tecnologia está sendo lançada nos centros especializados de tratamento agudo do AVE.

Um enfoque alternativo seria o uso de agentes neuroprotetores, em busca da recuperação das células na região de penumbra da lesão, que, de outra forma, provavelmente morrerão. Nos modelos animais envolvendo oclusão de artéria cerebral, muitos fármacos, visando aos mecanismos mostrados na Figura 41.2 (para não mencionar muitos outros que foram testados com base em teorias mais estratosféricas), agem dessa maneira para reduzir o tamanho do infarto. Estes incluem antagonistas do glutamato, inibidores dos canais de cálcio e sódio, removedores dos radicais livres, fármacos anti-inflamatórios, inibidores das proteases e outros (Green, 2008). Aparentemente, quase tudo funciona nesses modelos animais. No entanto, nenhum dos fármacos testados em mais de 100 ensaios clínicos foi eficaz. A lista desanimadora de fracassos inclui os bloqueadores dos canais de cálcio e sódio (p. ex., **nimodipino**, **fosfenitoína**), antagonistas do receptor NMDA (**selfotel**, **eliprodil**, **dextrometorfano**), fármacos que inibem a liberação de glutamato (análogos da adenosina, **lubeluzol**), fármacos que exacerbam os efeitos do GABA (p. ex., **clormetiazol**), antagonistas 5-HT, quelantes metálicos e vários removedores de radicais livres (p. ex., **tirilazade**). Há esperança de que os antagonistas de receptores mGlu1 ou os moduladores alostéricos negativos possam ser efetivos no tratamento da lesão isquêmica cerebral, mas as coisas têm estado calmas nesta frente ultimamente.

Os ensaios clínicos controlados nos pacientes com AVE são problemáticos e muito dispendiosos, parcialmente por causa da grande variabilidade de desfechos em termos de recuperação funcional, o que significa que grandes grupos de pacientes (em geral, milhares) precisam ser observados por vários meses. A necessidade de começar o tratamento em algumas horas desde o início da crise é um problema adicional.

O tratamento do AVE não é, certamente, pelo menos até agora, uma história de sucesso farmacológico, e as esperanças médicas concentram-se

mais na prevenção (p. ex., controlando a pressão sanguínea, administrando **ácido acetilsalicílico**, **estatinas** ou **ticagrelor** para evitar a aterosclerose [ver Capítulo 25]) do que no tratamento.[5]

Uma área promissora é a utilização de doses subanestésicas de **xenônio**, o qual tem propriedades antagonistas do receptor NMDA (ver Capítulo 42), em combinação com hipotermia para tratar lesões cerebrais induzidas por hipoxia em recém-nascidos (Esencan *et al.*, 2013).

Acidente vascular encefálico 

- Associado à trombose ou à hemorragia (menos comumente) intracerebral, resultando em morte rápida dos neurônios por necrose no centro da lesão, seguida de degeneração mais gradual (horas) das células na penumbra, por causa da excitotoxicidade e da inflamação
- A recuperação funcional espontânea ocorre em grau altamente variável
- Embora muitos tipos de fármacos que interferem na excitotoxicidade sejam capazes de reduzir o tamanho do infarto nos animais experimentais, nenhum destes foi comprovadamente eficaz nos seres humanos
- O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (**alteplase**), que dissolve os coágulos sanguíneos, é benéfico se administrado em até 4,5 horas; antes da sua administração, deve ser excluída a hipótese de AVE hemorrágico por meio de imagiologia.

DOEN3A DE ALZHEIMER

A perda da capacidade cognitiva com a idade é considerada um processo normal, cuja velocidade e extensão são muito variáveis. A DA foi originalmente definida como demência pré-senil; atualmente, no entanto, parece que a mesma patologia está subjacente à demência independentemente da idade do início do quadro. A DA refere-se à demência de início gradual na idade adulta, que pode acompanhar lesão cerebral anterior, mas frequentemente não tem nenhuma causa antecedente

conhecida. Sua prevalência aumenta abruptamente com a idade, desde cerca de 2% naqueles com idade de 65 a 69 anos a 20% em pessoas com 85 a 89 anos de idade. Os sintomas comuns de DA são dificuldade em recordar nomes e eventos recentes, perda de funções executivas, apatia e depressão. A demência relacionada com a idade foi originalmente considerada como resultando de um estado de perda de neurônios que acontece de forma natural ao longo da vida, possivelmente acelerada por uma falta de fornecimento sanguíneo associado à aterosclerose. No entanto, os estudos nos últimos anos têm revelado mecanismos genéticos e moleculares específicos subjacentes à DA (Frigero e De Strooper, 2016). Tais avanços deram a esperança de tratamentos mais efetivos, mas o sucesso tem se mostrado ilusório, em parte porque muitos fatores, mais do que uma causa única, contribuem para a doença e porque os sintomas da doença só se tornam óbvios depois de a patologia subjacente ter progredido.

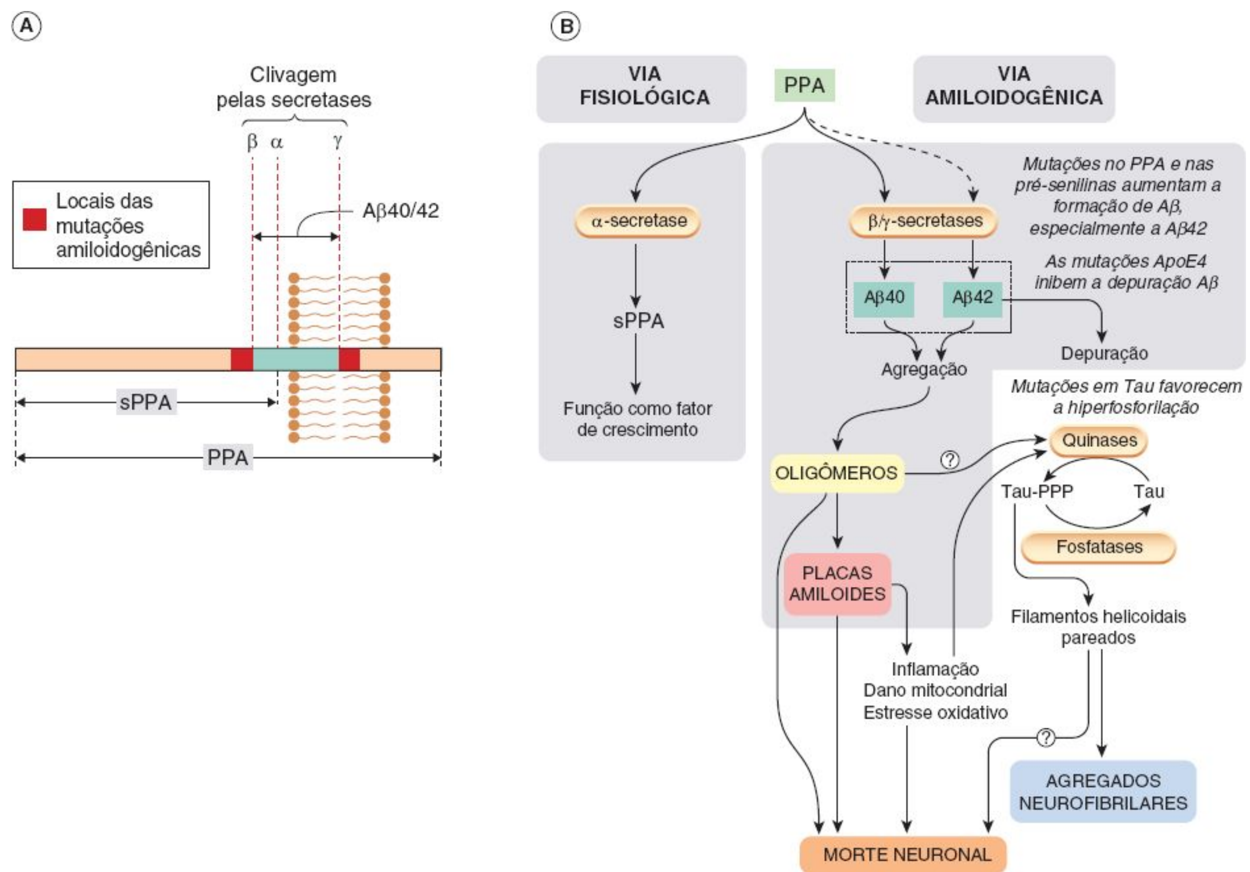


Figura 41.3 **Patogênese da doença de Alzheimer. A.** Estrutura do precursor da proteína amiloide (PPA), mostrando a origem do PPA secretado

(sPPA) e a proteína amiloide Aβ. As regiões envolvidas nas mutações amiloidogênicas descobertas em alguns casos de doença de Alzheimer familiar são mostradas flanqueando a sequência Aβ. A clivagem do PPA envolve três proteases: as secretases α, β e γ . A α-secretase produz PPA solúvel, enquanto as β e γ-secretases geram a proteína amiloide Aβ. A γ-secretase pode cortar em diferentes pontos, gerando peptídios Aβ de extensões variadas, incluindo Aβ40 e Aβ42, tendo a última uma alta tendência para se agregar como placas amiloides. **B.** Processamento do PPA. A principal via "fisiológica" origina o sPPA, que exerce várias funções tróficas. A clivagem do PPA em diferentes locais origina a Aβ, sendo a forma predominante a Aβ40, que é fracamente amiloidogênica. As mutações no PPA ou nas pré-senilinas aumentam a proporção de PPA, que é degradado por intermédio da via amiloidogênica, assim como a proporção convertida para a forma Aβ42, mais fortemente amiloidogênica. A agregação da Aβ é prejudicada por mutações no gene apoE4. A hiperfosforilação da Tau resulta na dissociação desta dos microtúbulos para formar filamentos helicalmente pareados, os quais aumentam a toxicidade Aβ.

PATOGKNESE DA DOEN3A DE ALZHEIMER

A DA está associada a encolhimento do cérebro e perda de neurônios em muitas regiões cerebrais, mas especialmente no hipocampo e na parte basal do prosencéfalo. A perda de neurônios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal é característica da doença, e acredita-se que esteja por trás da deficiência cognitiva e da perda da memória a curto prazo que ocorrem. Dois aspectos microscópicos são característicos da doença, especificamente as *placas amiloides* extracelulares, consistindo em depósitos extracelulares amorfos da proteína β-amiloide (conhecida como Aβ), e *agregados neurofibrilares* intraneuronais, compreendendo filamentos de uma forma fosforilada de uma proteína associada ao microtúbulo (Tau). Esses dois depósitos são agregados proteicos que resultam da enoveladura errada das proteínas nativas, como discutido anteriormente. Eles aparecem também em cérebros normais, embora em menor número. O aparecimento precoce da proteína amiloide pressagia o desenvolvimento da DA, embora os sintomas possam não se desenvolver por muitos anos. O processamento alterado da proteína amiloide, a partir de seu precursor (*precursor da proteína amiloide*, PPA), foi implicado na patogênese da DA. Isso está fundamentado em várias linhas de evidências, particularmente a análise genética de certos tipos,

relativamente raros, de DA familiar, nos quais foram descobertas mutações do gene PPA, ou de outros genes (p. ex., *pressenilinas e receptor relacionado com a sortilina 1*) que controlam o processamento amiloide.[6]

▼ Os depósitos amiloides consistem em agregados de Aβ (Figura 41.3), contendo 40 ou 42 segmentos residuais de PPA, gerados pela ação das proteases específicas (*secretases*). A Aβ40 é produzida normalmente em pequenas quantidades, enquanto a Aβ42 é produzida em grandes quantidades, como resultado das mutações genéticas mencionadas anteriormente. Ambas as proteínas se agregam para formar as *placas amiloides*, porém a Aβ42 mostra tendência maior que a Aβ40 para fazê-lo e parece ser a principal culpada na formação de amiloide. PPA é uma proteína de membrana com 770 aminoácidos, expressa normalmente por muitas células, incluindo os neurônios do SNC. A clivagem por αγ-secretase libera o grande domínio extracelular como *PPA solúvel*, que se acredita servir para a função trófica fisiológica. A formação da Aβ envolve a clivagem em dois pontos diferentes, incluindo um no domínio intramembranoso do PPA, pelas β e γ-secretases (ver Figura 41.3). A γ-secretase é uma enzima desajeitada – na verdade, um grande complexo intramembranoso de várias proteínas – que não tem precisão e corta o PPA em diferentes pontos no domínio transmembrana, gerando fragmentos Aβ de diferentes extensões, incluindo Aβ40 e 42. As mutações nessa região do gene PPA afetam o ponto preferido de clivagem, tendendo a favorecer a formação da Aβ42. As mutações dos genes não relacionados da pressenilina resultam em aumento da atividade da γsecretase, porque as proteínas pressenilinas formam parte do complexo γ-secretase. Essas diferentes mutações relacionadas com a DA aumentam a relação Aβ42:Aβ40, que pode ser detectada no plasma, servindo como um marcador da DA familiar. As mutações em outro gene, aquele para a proteína transportadora

de lipídios ApoE4, que facilita a clivagem de oligômeros Aβ, também predispõem à DA, provavelmente porque a forma mutante das proteínas ApoE4 são menos eficazes nessa função.

Não está esclarecido exatamente como o acúmulo de Aβ poderia causar a neurodegeneração e se a lesão é causada pelos monômeros ou oligômeros Aβ solúveis ou pelas placas amiloides. Existem algumas evidências de que as células morrem por apoptose, embora a resposta inflamatória também seja evidente. A expressão das mutações Alzheimer nos animais transgênicos (Götz e Ittner, 2008) provoca a formação de placas e a neurodegeneração e aumenta a suscetibilidade dos neurônios do SNC a outros desafios, tais como a isquemia, a excitotoxicidade e o estresse oxidativo, e essa vulnerabilidade aumentada pode ser a causa da neurodegeneração progressiva na DA. No entanto, o fato de várias potenciais terapias inovadoras desenhadas para reduzir a produção de Aβ (p. 522), até o momento, terem se mostrado inefetivas nos ensaios clínicos em pacientes com DA tem levado alguns a questionar a importância da formação da placa amiloide na DA (ver Herrup, 2015, para uma revisão crítica).

A outra personagem principal no palco bioquímico é a *Tau*, a proteína da qual os agregados neurofibrilares são compostos (ver Figura 41.3). Seu papel na neurodegeneração é obscuro, embora "tauopatias" similares ocorram em muitas patologias neurodegenerativas (Brunden *et al.*, 2009; Hanger *et al.*, 2009). Tau é um constituinte normal dos neurônios, estando associada aos microtúbulos intracelulares, que servem como trilhos para os materiais transportados ao longo dos axônios nervosos. Na DA e em outras tauopatias, ela se torna anormalmente fosforilada pela ação de várias quinases, incluindo a glicogênio sintase quinase 3β (GSK-3β) e a proteinoquinase dependente de

ciclina 5 (CDK5), e dissocia-se de microtúbulos para ser depositada intracelularmente como *filamentos helicoidais pareados* com aspecto microscópico característico. Quando as células morrem, esses filamentos se agregam como *agregados neurofibrilares* extracelulares. A fosforilação da Tau é reforçada pela presença de Aβ, possivelmente pela ativação de quinases. Ao contrário, a Tau hiperfosforilada favorece a formação de depósitos de amiloide. Não está certo se a hiperfosforilação e o depósito intracelular de Tau prejudicam a célula, embora se saiba que a fosforilação Tau prejudica o transporte axonal rápido, um processo que depende dos microtúbulos.

■ Perda dos neurônios colinérgicos

Embora tenham sido observadas alterações em muitos sistemas transmissores, principalmente nas medidas *post mortem* do tecido cerebral na DA, a perda relativamente seletiva de neurônios colinérgicos nos núcleos prosencefálicos basais (ver Capítulo 40) é característica. Essa descoberta, feita em 1976, trouxe a implicação de que abordagens farmacológicas para restaurar a função colinérgica poderiam ser factíveis, levando ao uso de inibidores da colinesterase para tratar a DA (ver adiante).

A atividade da acetilcolinatransferase, o conteúdo de acetilcolina e o transporte de acetilcolinesterase e de colina no córtex e no hipocampo estão consideravelmente reduzidos na DA, porém não em outras alterações, como na depressão ou na esquizofrenia. A densidade dos receptores muscarínicos, determinada por estudos de ligação (*binding*), não está afetada, porém os receptores nicotínicos, particularmente no córtex, estão reduzidos. A razão para a perda seletiva dos neurônios colinérgicos resultante da formação de Aβ não é conhecida.

Doença de Alzheimer 

- A DA é uma demência relacionada com a idade, distinta da demência vascular associada a infartos cerebrais As principais características patológicas da DA compreendem placas amiloides, agregados neurofibrilares e perda de neurônios (particularmente neurônios colinérgicos na parte basal do prosencéfalo)
- As placas amiloides consistem em agregados de fragmentos Aβ do PPA, uma proteína normal da membrana neuronal, produzida pela ação das β e γ-secretases. A DA está associada à formação excessiva de Aβ, resultando em neurotoxicidade
- A DA familiar (rara) resulta de mutações no gene PPA ou nos genes da pré-senilina (envolvidos na função da γ-secretase), ambos causando aumento da formação de Aβ
- Mutações na lipoproteína ApoE4 aumentam o risco de desenvolvimento de DA, provavelmente por interferirem na depuração de Aβ
- Os agregados neurofibrilares compreendem agregados intracelulares de uma forma altamente fosforilada de uma proteína neuronal normal (Tau). A Tau hiperfosforilada e a Aβ atuam sinergicamente para causar a neurodegeneração
- Acredita-se que a perda de neurônios colinérgicos responda por muitas das deficiências de aprendizado e da memória na DA.

ENFOQUES TERAPKUTICOS

Atualmente, os inibidores da colinesterase (ver Capítulo 14) e a **memantina** são os únicos fármacos aprovados para o tratamento da DA. Nenhum tratamento novo foi introduzido desde 2003, apesar da investigação intensiva sobre as causas subjacentes da doença e do imenso investimento no desenvolvimento de fármacos. Desvendar os mecanismos de neurodegeneração na DA ainda não resultou em terapias capazes de retardá-la e, tendo ocorrido alguns fracassos espetaculares em dispendiosos ensaios

clínicos com novos fármacos, o otimismo sobre uma nova terapia efetiva mesmo ao virar da esquina está se desvanecendo.

Inibidores da colinesterase

A **tacrina** foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da DA; no entanto, sua utilização foi descontinuada em virtude de sua hepatotoxicidade e da subsequente disponibilidade de outros agentes anticolinesterase. Compostos posteriores incluem **donepezila**, **rivastigmina** e **galantamina** (Tabela 41.2). Os ensaios clínicos mostraram melhora modesta nos testes da memória e cognição, mas sem efeito sustentado na progressão da doença ou melhora em outras medidas comportamentais ou psicológicas que afetam a qualidade de vida.

Outros fármacos apontados para a melhora da função colinérgica que estão sendo investigados incluem outros inibidores da colinesterase e uma variedade de agonistas dos receptores muscarínicos e nicotínicos. Até agora, a falta de seletividade dos agonistas muscarínicos ortostéricos tem impedido a sua utilização no tratamento de doenças do SNC devido à incidência de efeitos adversos, mas há esperança quanto ao desenvolvimento de moduladores positivos alostéricos (ver Capítulo 3) que sejam seletivos (p. ex., aos receptores M_1).

Memantina

O outro fármaco aprovado no tratamento da DA é a **memantina**, um antagonista oralmente ativo dos receptores NMDA. Foi originalmente apresentado como um fármaco antiviral e reapresentado como um inibidor potencial da excitotoxicidade. Surpreendentemente, produz uma ligeira melhora cognitiva nas formas moderadas e graves da DA, mas não aparenta ter efeitos de neuroproteção. Provavelmente funciona por meio da inibição seletiva da ativação excessiva e patológica do receptor NMDA, ao mesmo tempo que preserva mais ativação fisiológica. Apresenta meia-vida plasmática longa, e os efeitos adversos incluem dores de cabeça, tonturas, sonolência, constipação intestinal, falta de ar e hipertensão, bem como uma série de outros efeitos menos comuns. O potencial de outros fármacos que

atuam como agonistas ou moduladores alostéricos nos receptores NMDA na melhora da cognição é discutido em Collingridge *et al.* (2013).

Tabela 41.2 **Inibidores da colinesterase usados no tratamento da doença de Alzheimer.**[a]

Fármaco	Tipo de inibição	Duração da ação e dosagem	Principais efeitos colaterais	Notas
Donepezila	Seletivo para AChE, SNC	Cerca de 24 horas 1 vez/dia, dosagem oral	Efeitos adversos colinérgicos leves	–
Rivastigmina	Seletivo para SNC	Cerca de 8 horas Duas vezes/dia, dosagem oral	Os efeitos adversos colinérgicos tendem a diminuir com a continuação do tratamento	Aumento gradual da dose para minimizar os efeitos colaterais Disponível em adesivo transdérmico
Galantamina	Afeta tanto AChE quanto BuChE Reforça também a ativação do receptor nicotínico da acetilcolina por um mecanismo alostérico	Cerca de 8 horas Duas vezes/dia, dosagem oral	Poucos efeitos adversos	–

[a]Nível similar de benefício clínico para todos os fármacos. Sem evidências clínicas de retardo no processo patológico, embora testes em animais sugiram a diminuição da Aβ e da formação de placas por um mecanismo não relacionado com a inibição da colinesterase.

AChE, acetilcolinesterase; *BuChE*, butirilcolinesterase; *SNC*, sistema nervoso central.

Usos clínicos de fármacos na demência 

- Os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas NMDA melhoram de forma detectável o comprometimento cognitivo nos ensaios clínicos, porém apresentam efeitos adversos significativos e são de uso clínico limitado. Eles não foram capazes de retardar a neurodegeneração
- A eficácia é monitorada periodicamente em cada paciente, e a administração é continuada apenas quando se acredita que o fármaco esteja agindo quando se julga que seu efeito, retardando a deterioração funcional e cognitiva, supere os efeitos adversos.

Inibidores da acetilcolinesterase

- **Donepezila, galantamina, rivastigmina.**Efeitos adversos colinérgicos podem ser um problema
- Usados na DA de leve a moderada. **Antagonistas do receptor NMDA**
- Por exemplo: **memantina**(ver Capítulo 39)
- Usados na DA de moderada a grave.

■ Desenvolvimento futuro de f6rmacos

▼ Para a maioria das alterações discutidas neste capítulo, incluindo a DA, o "cálice sagrado", que até então nos escapa, seria um fármaco que retardasse a neurodegeneração. Embora tenham sido identificados vários alvos bem caracterizados, tais como a formação de Aβ pelas β e γ-secretases, a agregação Aβ e a neurotoxicidade pela Aβ, em conjunto com uma variedade de modelos animais transgênicos de DA nos quais os compostos podem ser testados, os subsequentes ensaios clínicos dos fármacos que têm por alvo estes processos têm sido desanimadores. Exemplos de fármacos que provaram não ser tão

efetivos em travar ou reverter a progressão da DA quanto se esperava são:

- *Verubecestate*, um inibidor da βγ-secretase 1 (BACE1)
- *Solanezumabe*, um anticorpo monoclonal contra o peptídio Aβ.

Há ainda alguma esperança de que estes ou agentes que atuam de modo similar (p. ex., **aducanumabe**) possam provar ser efetivos se administrados em uma fase precoce do desenvolvimento da doença.

O fato de as estratégias terapêuticas dirigidas para a redução de Aβ falharem em reverter a progressão da DA sugere que a doença é o resultado de uma fisiopatologia mais complexa, e direcioná-las apenas para a Aβ pode não ser suficiente para tratar a DA.

Os detalhes de mais de 100 fármacos em várias fases de ensaios clínicos, seja para alívio sintomático ou modificador da atividade da doença na DA, são fornecidos em Cummings *et al.* (2017). Ocorrem déficits cognitivos em outros distúrbios do SNC tais como DP, esquizofrenia e depressão. O desenvolvimento de fármacos para melhora da cognição que podem ser transversalmente úteis a estes distúrbios é descrito no Capítulo 49.

DOEN3A DE PARKINSON

CARACTERHSTICAS DA DOEN3A DE PARKINSON

A DP é uma alteração progressiva dos movimentos que ocorre principalmente no idoso. Foi primeiro descrita por James Parkinson em 1817. Przedborski (2017) descreve em detalhe como a compreensão do distúrbio e o seu tratamento evoluíram nos 200 anos subsequentes.

Os principais sintomas são:

- Supressão dos movimentos voluntários (*bradicinesia*), decorrente, em parte, da rigidez muscular e, em parte, da inércia inerente do sistema motor, o que significa que a atividade motora é difícil de parar, bem como de começar
- Tremor em repouso, começando geralmente nas mãos (tremor do tipo "contar dinheiro"), que tende a diminuir durante a atividade voluntária
- Rigidez muscular, detectável como o aumento na resistência passiva ao movimento do membro
- Grau variável de comprometimento cognitivo.

Os pacientes parkinsonianos caminham com a característica marcha arrastada. Eles acham difícil começar e, uma vez em progresso, não conseguem parar ou mudar de direção com rapidez. A DP está comumente associada a demência, depressão, alucinações e disfunção autônoma, porque o processo degenerativo não está confinado apenas aos núcleos da base, mas afeta também outras partes do cérebro. Os sintomas não motores podem surgir antes dos sintomas motores e são frequentemente predominantes nas fases tardias da doença.

A DP ocorre com frequência sem causa subjacente óbvia, mas pode ser o resultado de isquemia cerebral, encefalite viral, lesão na cabeça ou outros tipos de lesão patológica. Os sintomas podem também ser induzidos por fármacos, sendo os principais medicamentos envolvidos aqueles que bloqueiam receptores dopaminérgicos (p. ex., fármacos antieméticos e antipsicóticos, como a **clorpromazina**; ver Capítulos 31 e 47). Há raros casos de DP familiar e várias mutações gênicas foram identificadas, incluindo aquelas que codificam a *sinucleína* e a *parquina* (p. 524). As mutações do gene LRRK2 (quinase de repetição rica em leucina) também foram associadas à DP. O estudo dessas mutações gênicas deu algumas pistas sobre o mecanismo subjacente ao processo neurodegenerativo.

■ Alteraзxes neuroquнmicas

A DP afeta os núcleos da base, e sua origem neuroquímica foi descoberta em 1960 por Hornykiewicz, que mostrou que o conteúdo de dopamina da substância negra e do corpo estriado (ver Capítulo 40) nos cérebros *post mortem* dos pacientes com DP era extremamente baixo (em geral, menos que 10% do normal), associado à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e à degeneração dos terminais nervosos no estriado.[7] Os neurônios que contêm outras monoaminas, tais como a norepinefrina e a 5-hidroxitriptamina, também são afetados. Perda gradual de dopamina ocorre ao longo de vários anos, e os sintomas da DP aparecem apenas quando o conteúdo de dopamina do estriado caiu para 20 a 40% do normal. As lesões do trato nigroestriado ou a depleção induzida quimicamente da dopamina nos animais de experimentação também produzem os sintomas de DP. O sintoma mais claramente relacionado com a deficiência de dopamina é a *bradicinesia*, que ocorre imediata e invariavelmente nos animais lesionados. A rigidez e o tremor envolvem alterações neuroquímicas mais complexas de outros transmissores (particularmente acetilcolina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e GABA), bem como da dopamina. Nas lesões experimentais, duas consequências secundárias seguem-se à lesão do trato nigroestriado, especificamente a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos remanescentes, que mostra aumento na velocidade de renovação do transmissor e aumento no número de receptores de dopamina, o que produz um estado de hipersensibilidade pela desnervação (ver Capítulo 13). Os neurônios no estriado expressam principalmente receptores D_1 (excitatórios) e D_2 (inibitórios) (ver Capítulo 40), porém poucos receptores D_3 e D_4. Um diagrama simplificado do circuito neuronal envolvido e das vias primariamente comprometidas na DP e na DH é mostrado na Figura 41.4.

Os interneurônios colinérgicos do corpo estriado (não mostrados na Figura 41.4) estão também envolvidos na DP e na DH. A liberação de acetilcolina do estriado é fortemente inibida pela dopamina, e sugere-se que a hiperatividade desses neurônios colinérgicos contribua para os sintomas da DP. O oposto ocorre na DH, e ambas as estratégias terapêuticas apontadas para redefinir o equilíbrio entre os neurônios dopaminérgicos e colinérgicos são, até certo ponto, benéficas.

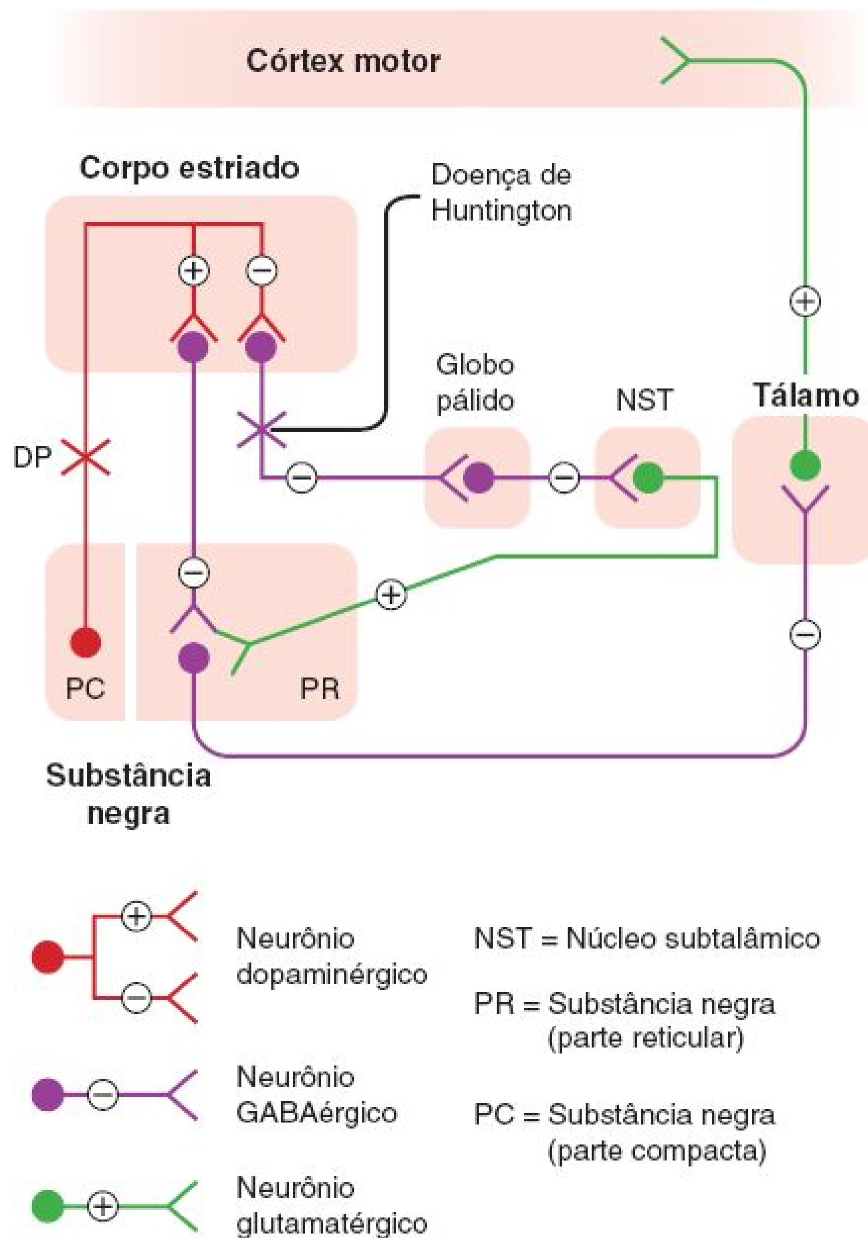


Figura 41.4 Diagrama simplificado da organização do sistema motor extrapiramidal e os defeitos que ocorrem na doença de Parkinson (DP) e na doença de Huntington. Em geral, a atividade dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais provoca excitação dos neurônios estriatonigrais e inibição dos neurônios do estriado, que se projetam para o globo pálido. Por causa das diferentes vias envolvidas, a atividade dos neurônios GABAérgicos na substância negra é suprimida, liberando a restrição sobre o tálamo e sobre o córtex, causando estimulação motora. Na DP, a via dopaminérgica da substância negra (parte compacta) até o estriado está comprometida. Na

doença de Huntington, a via GABAérgica estriadopalidal está comprometida, produzindo efeitos opostos às alterações na DP.

PATOGKNESE DA DOEN3A DE PARKINSON

Assim como nas outras alterações neurodegenerativas, a lesão neuronal na DP é causada por enoveladura proteica errada e agregação proteica, ajudadas e incitadas por outros vilões familiares, especificamente excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e apoptose. Os aspectos da patogênese e dos modelos animais da DP são descritos por Duty e Jenner (2011).

■ Neurotoxinas

Uma nova luz foi lançada sobre a possível etiologia da DP por um evento acidental. Em 1982, um grupo de jovens viciados na Califórnia desenvolveu subitamente uma forma excepcionalmente grave de DP (conhecida como a síndrome do "viciado congelado"), e a causa foi rastreada até o composto 1-metIL-4-fenIL-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (**MPTP**), que era um contaminante na preparação ilegal de um substituto da heroína (Langston, 1985). A MPTP causa destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados em várias espécies e produz um estado DP-símile nos primatas. A MPTP é convertida em um metabólito tóxico, MPP^+, pela enzima monoamina oxidase (MAO, especificamente por intermédio do subtipo MAO-B localizado nas células gliais; ver Capítulos 15 e 48). A MPP^+ é captada pelo sistema de transporte da dopamina e, assim, age seletivamente nos receptores dopaminérgicos; ela inibe as reações de oxidação mitocondrial, produzindo estresse oxidativo. A MPTP parece ser seletiva na destruição dos neurônios nigroestriados e não afeta neurônios dopaminérgicos em nenhum outro lugar – a razão para isso é desconhecida. Também é menos eficaz nos ratos do que nos primatas; no entanto, os ratos apresentaram alguma suscetibilidade. A **selegilina**, um inibidor seletivo da MAO-B, impede a neurotoxicidade induzida pela MPTP, bloqueando sua conversão a MPP^+. A seleginina é também usada no tratamento da DP (p. 526); ao inibir a metabolização da dopamina, ela também poderia bloquear a ativação metabólica de uma substância MPTP-símile putativa endógena ou ambiental, envolvida na causa da DP. É possível que a própria dopamina seja

a culpada, porque a oxidação da dopamina origina metabólitos potencialmente tóxicos. Independentemente de a ação da MPTP refletir ou não a patogênese natural da DP, o modelo MPTP é uma ferramenta experimental muito útil para testar possíveis tratamentos.

O comprometimento da função mitocondrial é uma característica da doença nos seres humanos. Vários herbicidas, como a **rotenona**, que inibem seletivamente a função mitocondrial, causam uma síndrome DP-símile nos animais. A DP em seres humanos é mais comum nas áreas agrícolas do que nas cidades, sugerindo que toxinas ambientais possam ser um fator na sua causa.

■ Aspectos moleculares

▼ A DP, bem como várias outras alterações neurodegenerativas, está associada ao desenvolvimento de agregados proteicos intracelulares, conhecidos como *corpos de Lewy*, em várias partes do cérebro. Eles consistem, na sua maior parte, em *α-sinucleína*, uma proteína sináptica presente em grandes quantidades nos cérebros normais. Fatos recentes sugerem que a α-sinucleína pode atuar como uma proteína priônica e que a DP é, na verdade, uma doença causada por príons (Olanow e Brundin, 2013). A α-sinucleína normalmente apresenta uma estrutura em hélice α. No entanto, em determinadas circunstâncias, tal como uma duplicação ou triplicação genética ou mutação genética, pode sofrer uma mudança conformacional e apresentar uma estrutura em folhas β que é polimerizada e vai formar agregados tóxicos e placas amiloides. Ocorrem mutações em tipos raros da DP hereditária (p. 523). Crê-se que a alteração conformacional e a agregação tornem a proteína resistente à degradação nas células, fazendo com que se acumule nos corpos de Lewy. Os pacientes de Parkinson que receberam transplantes de neurônios dopaminérgicos fetais (p. 527), com o passar do tempo, desenvolveram corpos de Lewy nos neurônios

transplantados. Presume-se que a α-sinucleína alterada tenha migrado dos tecidos originais para os tecidos transplantados.

É possível (Lotharius e Brundin, 2002) que a função normal da α-sinucleína esteja relacionada com a reciclagem da vesícula sináptica e que a forma alterada perca essa funcionalidade, o que resulta em comprometimento do armazenamento vesicular da dopamina. Isso pode levar ao aumento na dopamina citosólica, cuja degradação produz ERO e, com isso, neurotoxicidade. Consistente com a hipótese da α-sinucleína, outra mutação associada à DP (*parquina*) também envolve uma proteína que participa na degradação intracelular das proteínas degeneradas.

▼ Outras mutações gênicas que foram identificadas como fatores de risco para a DP de início precoce codificam proteínas envolvidas na função mitocondrial, tornando as células mais suscetíveis ao estresse oxidativo. Assim, quadro similar à patogênese da DA emerge lentamente. A α-sinucleína com erro no enovelamento proteico, facilitada pela superexpressão, pelas mutações genéticas ou possivelmente por fatores ambientais, acumula-se na célula como resultado do comprometimento da degradação proteica (resultado da parquina defeituosa) na forma dos corpos de Lewy, os quais, por mecanismos desconhecidos, comprometem a sobrevivência da célula. Se o estresse oxidativo for aumentado, como resultado de isquemia, venenos mitocondriais ou mutações de certas proteínas mitocondriais, o resultado é a morte da célula.

Doença de Parkinson 

- Doença degenerativa que compromete os núcleos da base, causando hipocinesia, tremor em repouso e rigidez muscular, frequentemente acompanhada de demência e disfunção autônoma
- Está associada a agregados de α-sinucleína (uma proteína normalmente envolvida com a reciclagem de vesículas) na forma de corpos de Lewy característicos
- Frequentemente é idiopática, porém pode ser consequente a um AVE ou infecção viral; pode ser induzida por fármacos (antipsicóticos). Podem também ocorrer, raramente, formas hereditárias, em associação a diversas mutações genéticas, incluindo a α-sinucleína
- Associada à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriada que dá origem aos sintomas motores, bem como a uma neurodegeneração mais generalizada que resulta em demência e depressão
- Pode ser induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**MPTP**), uma neurotoxina que afeta neurônios dopaminérgicos. Neurotoxinas ambientais similares, assim como fatores genéticos, podem estar implicadas na doença de Parkinson humana.

TRATAMENTO FARMACOLYGICO DA DOEN3A DE PARKINSON

Atualmente, os principais fármacos usados (Figura 41.5) são:

- **Levodopa** (às vezes, em combinação com **carbidopa** e **entacapona**)
- Agonistas da dopamina (p. ex., **pramipexol**, **ropinirol**, **bromocriptina**)
- Inibidores da MAO-B (p. ex., **selegilina, rasagilina**)

- Antagonistas dos receptores muscarínicos da acetilcolina (p. ex., **orfenadrina, prociclidina** e **triexifenidil**) são ocasionalmente usados.

Nenhum dos fármacos usados para tratar a DP afeta a progressão da doença.

Levodopa

A **levodopa** é o tratamento de primeira linha para a DP e é combinada com um inibidor da dopadescarboxilase, ou **carbidopa** ou **benserazida**, que reduz a dose necessária em cerca de 10 vezes, e diminui os efeitos adversos periféricos. Ela é bem absorvida no intestino delgado, processo que depende de transporte ativo, embora muito dela seja inativado pela MAO na parede do intestino. A meia-vida plasmática é curta (cerca de 2 horas). Foram desenvolvidos compostos orais e subcutâneos de liberação lenta. A conversão da dopamina na periferia, que de outra maneira responderia por cerca de 95% da dose de levodopa e causaria efeitos adversos problemáticos, é amplamente impedida pelo inibidor da dopadescarboxilase. A descarboxilação ocorre rapidamente no interior do cérebro, porque os inibidores da dopadescarboxilase não penetram a barreira hematencefálica. Não se sabe se o efeito depende de aumento na liberação de dopamina por uns poucos neurônios dopaminérgicos sobreviventes ou de uma “inundação” da sinapse com dopamina formada em outro local. Como os agonistas sintéticos da dopamina (p. 526) são igualmente efetivos, a última explicação é mais provável, e os estudos com animais sugerem que a levodopa pode agir mesmo quando não estejam presentes terminais nervosos dopaminérgicos. Por outro lado, a eficácia terapêutica da levodopa diminui à medida que a doença avança; assim, parte de sua ação pode depender da presença de neurônios dopaminérgicos funcionais. A combinação de levodopa mais um inibidor da dopadescarboxilase com um inibidor da catecol-*O*-metil transferase (COMT) (p. ex., **entacapona**, **tolcapona** ou **opicapona**, ver Capítulo 15), para inibir sua degradação, é usada nos pacientes com problemas de flutuações motoras no “final da dose”.

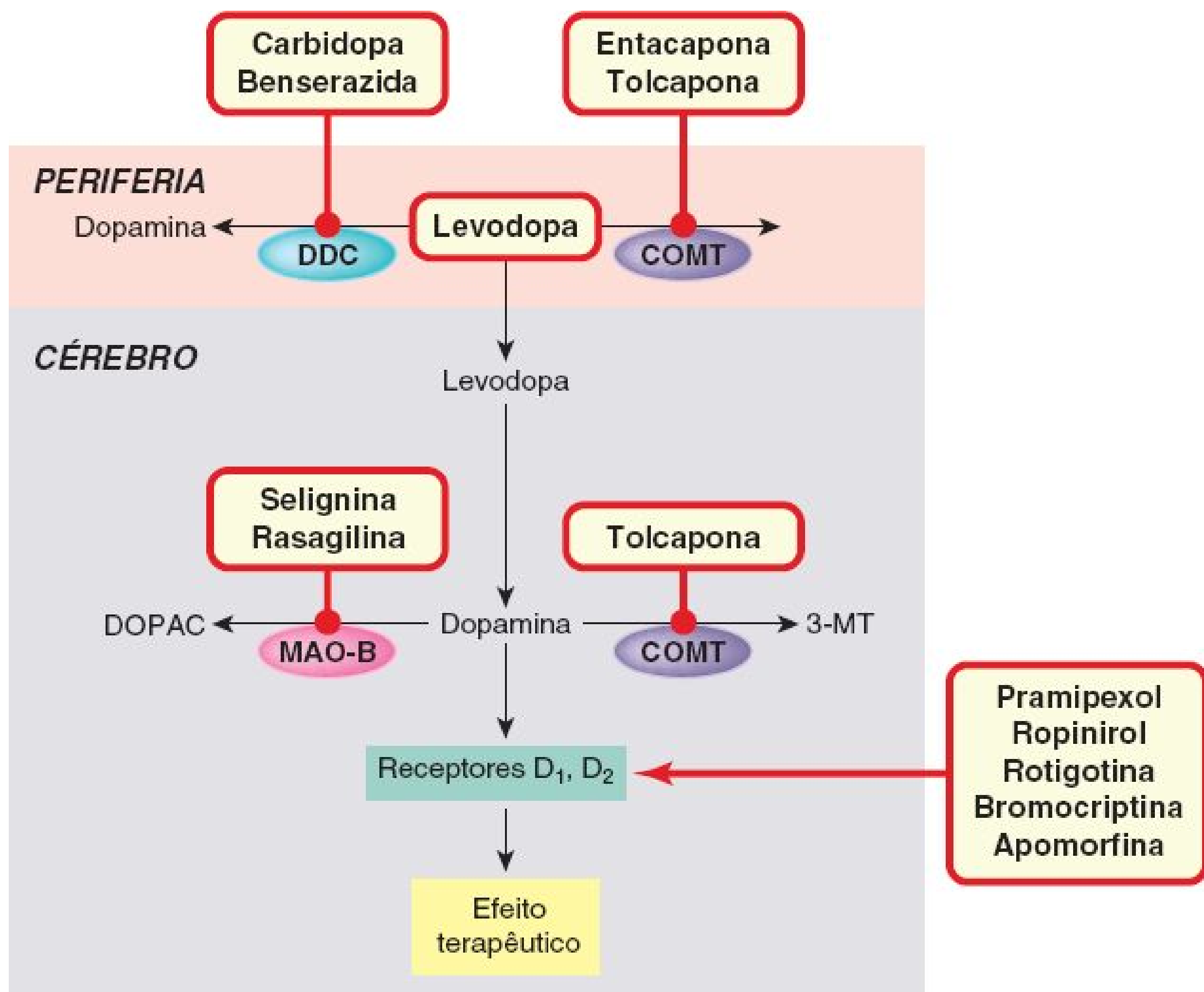


Figura 41.5 **Locais de ação dos fármacos utilizados no tratamento de doença de Parkinson.** A levodopa penetra no cérebro e é convertida em dopamina (o neurotransmissor deficiente). A inativação da levodopa na periferia é impedida pelos inibidores de DOPA decarboxilase (DDC) e catecol-*O*-metil transferase (COMT). A inativação no cérebro é impedida pelos inibidores COMT e monoamina oxidase B (MAO-B). Os agonistas da dopamina atuam diretamente nos receptores estriatais de dopamina. *3-MDopa*, 3-metoxidopa; *3-MT*, 3-metoxitirosina; *DOPAC*, ácido di-hidroxifenilacético.

■ Eficбcia terapкutica

Cerca de 80% dos pacientes mostram melhora inicial com a levodopa, particularmente da rigidez e da bradicinesia, e cerca de 20% têm as funções motoras restauradas até o normal. Com o tempo, a efetividade da levodopa declina gradualmente (Figura 41.6). Em um estudo típico com 100 pacientes

tratados com levodopa por 5 anos, apenas 34 estavam melhor do que no início do ensaio; 32 pacientes tinham morrido e 21 haviam se retirado do ensaio. É provável que a perda de efetividade reflita principalmente a progressão natural da doença, porém a infrarregulação dos receptores e outros mecanismos compensatórios também podem contribuir. Não há evidências de que a levodopa possa de fato acelerar o processo neurodegenerativo pela superprodução de dopamina, como se suspeitou em bases teóricas. De maneira geral, a levodopa aumenta a expectativa de vida dos pacientes com DP, provavelmente como resultado da melhora da função motora, embora alguns sintomas (p. ex., disfagia, declínio cognitivo) não apresentem melhoras.

■ Efeitos adversos

Existem dois tipos principais de efeitos adversos:

1. Movimentos involuntários (discinesia), que não aparecem inicialmente, porém desenvolvem-se na maioria dos pacientes depois de 2 anos do início do tratamento com levodopa. Esses movimentos afetam em geral a face e os membros e podem tornar-se muito graves. Eles ocorrem no momento do pico do efeito terapêutico, e a margem entre o benefício e o efeito discinético torna-se progressivamente mais estreita. A levodopa é de ação curta, e a flutuação da concentração plasmática do fármaco pode favorecer o desenvolvimento das discinesias, uma vez que os agonistas da dopamina com ação mais prolongada são menos problemáticos nesse aspecto.
2. Rápidas flutuações no estado clínico, em que a bradicinesia e a rigidez podem subitamente piorar por período de alguns minutos a algumas horas e, em seguida, melhorar novamente. Esse "efeito liga-desliga" (*on-off*) não é visto nos pacientes com DP não tratada ou com outros fármacos anti-DP. O "efeito desliga" (*off*) pode ser tão súbito que o paciente para durante a deambulação e se sente preso naquele lugar ou fica incapacitado

de levantar de uma cadeira, tendo se sentado normalmente alguns momentos antes. Assim como as discinesias, o problema parece refletir a flutuação da concentração plasmática da levodopa, e sugere-se que, conforme a doença avança, a capacidade dos neurônios de armazenar dopamina é perdida, de maneira que o benefício terapêutico da levodopa depende cada vez mais da formação contínua de dopamina extraneuronal, o que exige suprimento contínuo de levodopa. O uso de preparações com liberação sustentada ou a coadministração de inibidores da COMT, como a **entacapona**, podem ser feitos para contrabalançar as flutuações na concentração plasmática de levodopa.

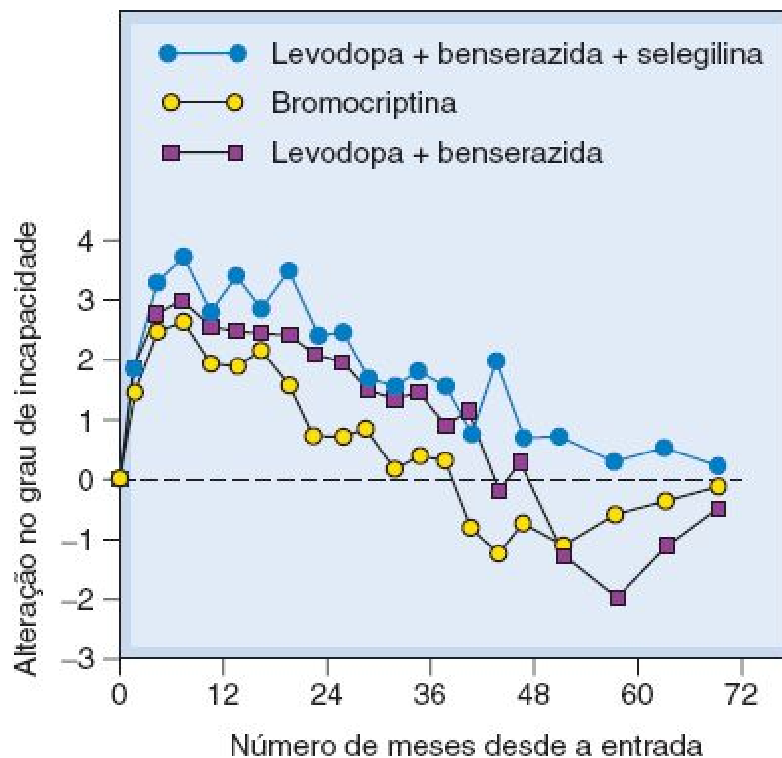


Figura 41.6 Comparação entre levodopa/benserazida, levodopa/benserazida/selegilina e bromocriptina na progressão dos sintomas da doença de Parkinson. Os pacientes (249-271, em cada grupo de tratamento) foram avaliados com uma escala padrão de grau de incapacidade. Antes do tratamento, a taxa média de declínio foi de 0,7

unidade/ano. Os três tratamentos produziram melhora nos graus iniciais por 2 a 3 anos, porém o efeito declinou, ou por causa da refratariedade aos fármacos ou pela progressão da doença. A bromocriptina pareceu levemente menos efetiva que os regimes com levodopa, e houve maior taxa de abandono por causa dos efeitos adversos neste grupo. (De Parkinson's Disease Research Group, 1993. Br. Med. J. 307, 469-472.)

Além desses efeitos adversos de desenvolvimento lento, a levodopa produz vários efeitos agudos, que são experimentados pela maioria dos pacientes no início, porém tendem a desaparecer depois de algumas semanas. Os principais são os seguintes:

- Náuseas e anorexia. A **domperidona**, um agonista da dopamina que atua na zona do gatilho do quimorreceptor (em que a barreira hematencefálica é permeável), mas sem acesso aos núcleos da base, pode ser útil para evitar esse efeito
- Hipotensão. A hipotensão postural é um problema reconhecido, particularmente em pacientes mais velhos
- Efeitos psicológicos. Aumentando a atividade da dopamina no cérebro, a levodopa pode produzir uma síndrome esquizofrenia-símile (ver Capítulo 47), com delírios e alucinações. Mais comumente, em cerca de 20% dos pacientes, ela causa confusão, desorientação, insônia ou pesadelos.

Agonistas da dopamina

A **bromocriptina**, a **pergolida** e a **cabergolina** apresentam uma ligeira maior seletividade pelos receptores $D_{2/3}$ do que pelos receptores D_1 (ver Capítulo 40). A bromocriptina, que inibe a liberação de prolactina pela adeno-hipófise, foi inicialmente introduzida para o tratamento da galactorreia e da ginecomastia (ver Capítulo 34). Embora seja eficaz no controle dos sintomas da DP, a sua utilidade é limitada pelos efeitos adversos, tais como náuseas e vômitos, sonolência e risco de reações fibróticas nos pulmões, retroperitônio e pericárdio. Essas desvantagens levaram à sua substituição por **pramipexol** e **ropinirol,** que são seletivos para $D_{2/3}$ e mais bem tolerados, e não mostram flutuações na eficácia

associada à levodopa. Entretanto, eles causam sonolência e às vezes alucinações, e evidências recentes sugerem que eles podem levar à predisposição de comportamento compulsivo, como vício em apostas,[8] em alimentos e excesso sexual, relacionado com a função de "recompensa" da dopamina (ver Capítulo 50).

Uma desvantagem dos atuais agonistas da dopamina é a sua curta meia-vida plasmática (6 a 8 horas), necessitando de dosagem 3 vezes/dia, embora formulações de liberação lenta diária estejam disponíveis.

A **rotigotina** é um agente mais novo, administrado como adesivo transdérmico, com eficácia e efeitos adversos similares.

A **apomorfina**, administrada como injeção, às vezes é utilizada para controlar o "efeito desliga" com a levodopa. Devido à sua potente ação emética, deve ser combinada com um fármaco antiemético oral. Apresenta outros efeitos adversos graves (alterações de humor e comportamentais, disritmias cardíacas e hipotensão) e é a última escolha, caso todos os outros fármacos falhem.

Inibidores da MAO-B

A **seleginina** é inibidor seletivo para a MAO-B,[9] que não tem os efeitos periféricos adversos dos inibidores não seletivos da MAO usados para tratar a depressão (ver Capítulo 48) e, em contraste com eles, não provoca a "reação ao queijo" ou interage tão frequentemente com outros fármacos. A inibição da MAO-B protege a dopamina da degradação intraneuronal e foi, a princípio, usada como adjunto da levodopa. Os ensaios clínicos a longo prazo mostraram que a combinação de seleginina e levodopa era mais efetiva que a levodopa sozinha para o alívio dos sintomas e prolongamento da vida. O reconhecimento do papel da MAO-B na neurotoxicidade (p. 524) sugeriu que a seleginina podia ser neuroprotetora, em vez de meramente reforçar a ação da levodopa, porém isso não é sustentado pelos estudos clínicos. Um ensaio clínico em larga escala (ver Figura 41.6) não mostrou diferenças quando a seleginina foi adicionada ao tratamento com levodopa/benserazida. A seleginina é metabolizada a anfetamina e às vezes causa excitação, ansiedade e insônia. A **rasagilina**, um fármaco muito semelhante, não apresenta esse efeito adverso e pode, de alguma forma, retardar a progressão da doença, assim como aliviar os sintomas (Olanow *et*

al., 2009). A **safinamida** inibe tanto a MAO-B quanto a síntese de dopamina.

Outros f6rmacos usados na doen3a de Parkinson

■ Amantadina

▼ A amantadina foi introduzida como fármaco antiviral e, em 1969, descobriu-se por acidente que ela era benéfica na DP. Muitos possíveis mecanismos para sua ação foram sugeridos com base na evidência neuroquímica de aumento na liberação de dopamina, inibição da captação de aminas ou ação direta nos receptores de dopamina. Mais recentemente, apresentou-se uma ação antagonista nos receptores NMDA por meio da estabilização do estado fechado do canal, e isso pode constituir um novo alvo para os fármacos usados na doença de Parkinson.

A amantadina é menos eficaz que a levodopa ou a bromocriptina no tratamento da DP, mas é eficaz na redução da discinesia induzida pelo tratamento prolongado com levodopa (p. 525).

■ Antagonistas da acetilcolina

▼ Por mais de um século, até que a levodopa fosse descoberta, a atropina e os fármacos relacionados eram a principal forma de tratamento da DP. Os receptores muscarínicos da acetilcolina exercem efeito inibitório nos terminais nervosos dopaminérgicos, cuja supressão compensa a falta de dopamina. Os efeitos adversos dos antagonistas muscarínicos (ver Capítulo 14) – boca seca, constipação intestinal, comprometimento da visão, retenção urinária – são problemáticos, e hoje esses antagonistas são raramente usados, exceto para tratar os sintomas parkinsonianos nos pacientes que recebem fármacos antipsicóticos (que são antagonistas da dopamina e, assim,

anulam o efeito da L-dopa; ver Capítulo 47). Os fármacos utilizados são **orfenadrina**, **prociclidina** e **triexifenidil**.

Novas abordagens farmacolygicas

▼ Novos potenciais tratamentos para a DP em várias fases de ensaios clínicos são revisados por Oertel e Schulz (2016). A imunização ativa e passiva contra a α-sinucleína e inibidores ou moduladores da agregação da α-sinucleína podem prevenir a progressão da doença. Outras abordagens farmacológicas visam ao alívio sintomático após o desenvolvimento da doença. Por exemplo, a **pimavanserina**, um agonista inverso do receptor 5-HT_{2A}, foi recentemente introduzida para tratar alucinações e delírios associados à psicose na DP. Outros potenciais tratamentos da DP incluem antagonistas dos receptores A_{2A} de adenosina (p. ex., **istradefilina** e **preladenant**), antagonistas dos receptores 5-HT_{1A} (p. ex., **sarizotana**) e antagonistas do receptor do glutamato ou moduladores alostéricos negativos (que atuam nos receptores mGluR5, AMPA ou NMDA), bem como os novos inibidores de COMT.

Transplante neural, terapia genйtica e estimulaзгo cerebral

▼ A doença de Parkinson foi a primeira doença neurodegenerativa na qual o transplante neural foi tentado, em 1982, em meio a grande publicidade. Várias abordagens com transplantes foram tentadas, com base na injeção de células fetais dissociadas (neuroblastos) diretamente no estriado. Os ensaios clínicos nos pacientes com DP (Barker *et al.*, 2013) envolveram principalmente injeção de neurônios do mesencéfalo de fetos humanos abortados. Embora tenha sido demonstrado que tais transplantes sobreviveram e estabeleceram ligações dopaminérgicas funcionais, essa abordagem deixou de

ser utilizada recentemente. Alguns pacientes desenvolveram sérias discinesias, possivelmente pela superprodução de dopamina. O uso de material fetal é, com certeza, bastante difícil do ponto de vista ético (em geral, células de cinco ou mais fetos são necessárias para um transplante), e as esperanças para o futuro repousam principalmente no desenvolvimento de transplantes de células-tronco (Nishimura *et al.*, 2013); estão em curso pequenos ensaios clínicos.

Fármacos usados na doença de Parkinson 

- Os fármacos agem contrabalançando a deficiência de dopamina nos núcleos da base ou bloqueando os receptores muscarínicos. Nenhum dos fármacos disponíveis afeta a neurodegeneração subjacente
- Os fármacos incluem:
  - **Levodopa** (precursor da dopamina; ver Capítulo 15), administrada com um inibidor da dopa descarboxilase periférica (p. ex., **carbidopa**) para minimizar os efeitos adversos; às vezes, um inibidor da catecol-*O*-metil transferase (p. ex., **entacapona**) também é administrado, especialmente para os pacientes com flutuações motoras no "final da dose"
  - Agonistas do receptor da dopamina (**pramipexol**, **ropinirol**, **rotigotina**, **bromocriptina**); a rotigotina está disponível como adesivo dérmico
  - Inibidor da monoamina oxidase B (**selegilina**, **rasagilina**)
  - **Amantadina** (que pode reforçar a liberação de dopamina)
  - **Orfenadrina** (antagonista do receptor muscarínico, usado para o parkinsonismo causado pelos fármacos antipsicóticos)
- Neurotransplante, ainda em fase experimental, pode ser eficaz, porém os resultados são variáveis, e pode ocorrer discinesia de desenvolvimento lento.

A terapia genética (ver Capítulo 5) na DP tem como objetivo o aumento da síntese de fatores neurotransmissores e neurotróficos, tais como:

- Dopamina no nível do estriado – por meio da estimulação da tirosina hidroxilase ou dopa descarboxilase
- GABA no núcleo subtalâmico – por meio da sobre-estimulação da descarboxilase do ácido glutâmico (para reduzir a expressão excitatória na substância negra (ver Figura 41.4)
- Fatores neurotróficos como o neurturin, um análogo do gene para a linha da célula glia derivado do fator neurotrófico (GDNF; do inglês, *glial-derived neurotrophic factor*).

A estimulação elétrica do núcleo subtalâmico com eletrodos implantados (os quais inibem a atividade neural, equivalente à remoção reversível) é utilizada em casos graves e pode melhorar a disfunção motora na DP, porém não melhora os sintomas cognitivos ou outros e não interrompe o processo neurodegenerativo (Okun, 2012).

DOEN3A DE HUNTINGTON

▼ A DH é uma alteração hereditária (autossômica dominante) que resulta em degeneração cerebral progressiva, começando na idade adulta e causando rápida deterioração e morte. Tal como a demência, provoca graves sintomas motores sob a forma de movimentos coreiformes (*i. e.*, involuntários e rápidos, súbitos) principalmente de dedos, face ou língua. Ela é a mais comum de um grupo chamado de doenças neurodegenerativas por *repetição de trinucleotídios*, associados à expansão do número de repetições da sequência CAG em genes específicos, por isso o número (50 ou mais) de resíduos consecutivos de N-terminal da glutamina na proteína expressada (Walker, 2007). Quanto maior o número de repetições, mais precoce o aparecimento dos sintomas. A proteína codificada pelo gene da DH, *huntingtina*, que normalmente contém cadeia de menos de 30 resíduos de glutamina, é uma proteína citosólica solúvel, de função

desconhecida, encontrada em todas as células. A DH desenvolve-se quando a proteína mutante contém 40 ou mais repetições. As cadeias longas poli-Gln reduzem a solubilidade da huntingtina e favorecem a formação de agregados, os quais são formados por clivagem proteolítica da proteína mutante, liberando fragmentos N-terminal que incluem a região poli-Gln. Assim como na DA e na DP, a agregação provavelmente é responsável pela perda neuronal, que afeta principalmente o córtex e o estriado, resultando em demência progressiva e em movimentos involuntários (coreiformes) e graves. Os estudos com cérebros *post mortem* mostraram que o conteúdo de dopamina do estriado estava normal ou levemente aumentado, enquanto havia redução de 75% na atividade de ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese de GABA (ver Capítulo 39). Acredita-se que a perda da inibição mediada pelo GABA nos núcleos da base produza hiperatividade nas sinapses dopaminérgicas, de forma que a síndrome é, em alguns aspectos, imagem em espelho da DP (ver Figura 41.4).

Os efeitos dos fármacos que influenciam a transmissão dopaminérgica são correspondentemente os opostos dos observados na DP, com os antagonistas da dopamina sendo efetivos na redução dos movimentos involuntários, enquanto fármacos como a levodopa e a bromocriptina provocam piora do quadro. Os fármacos usados para aliviar os sintomas motores incluem a **tetrabenazina** (inibidor do transporte vesicular de monoamina; ver Capítulo 15), que reduz o armazenamento de dopamina; antagonistas da dopamina, como a **clorpromazina** e o **haloperidol**(ver Capítulo 47); e o agonista do receptor $GABA_B$, **baclofeno** (ver Capítulo 39). Outros tratamentos com fármacos incluem antidepressivos, estabilizadores de humor (ver Capítulo 48) e benzodiazepinas (ver Capítulo 45) na redução da

depressão, alterações de humor e ansiedade associados a essa doença. Nenhum desses fármacos altera a demência ou atrasa o curso da doença. É possível que os fármacos que inibem a excitotoxicidade, *antisense* para reduzir a expressão da huntingtina mutante ou possivelmente os transplantes neuronais, quando estiverem disponíveis, provem ser úteis.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRYFICA

A ELA é a forma mais comum de doença do neurônio motor, em que a degeneração de neurônios motores conduz a paralisia e, finalmente, morte. Na ELA, a degeneração ocorre nos neurônios motores superiores, aqueles que se projetam dos centros superiores para a medula espinal e nos neurônios motores inferiores, aqueles que se projetam do corno ventral da medula espinal para o músculo esquelético. As causas de ELA não são conhecidas, mas há evidência de que fatores genéticos e ambientais, como a exposição a toxinas bacterianas, metais pesados, pesticidas e traumatismo, estejam envolvidos.[10] Mutações em vários genes – *SOD1*, *C9orf72* e *NEK1* – têm sido associadas com alguns casos de ELA familiar (Pochet, 2017).

Os fármacos correntemente utilizados na ELA são o **riluzol** e a **edaravona**. O riluzol pode funcionar reduzindo a liberação de glutamato, enquanto a edaravona pode reduzir o estresse oxidativo. Contudo, esses fármacos proporcionam apenas melhora limitada. Estão em curso ensaios clínicos com terapias de oligonucleotídios *antisense*, desenhadas para suprimir a expressão de genes mutados, e terapias de células estaminais.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

A AME é um grupo de distúrbios neuromusculares hereditários em que há degeneração de neurônios motores e atrofia muscular progressiva. É a causa genética mais comum de morte de recém-nascidos. Os neurônios motores requerem a expressão de uma proteína, apropriadamente chamada *proteína de sobrevivência do neurônio motor* (SMN; do inglês, *survival motorneuron protein)*, para que sobrevivam e funcionem normalmente. A AME é causada por um defeito genético no gene SMN-1 de codificação de SMN.

Nusinersena, introduzida em 2016, é uma terapia genética recente para esse distúrbio, relatada nos ensaios iniciais como travando a progressão da doença em alguns pacientes. É uma sequência oligonucleotídica *antisense* (ver Capítulo 5) administrada por injeção intratecal, que facilita a expressão de SMN, não do gene mutado SMN-1, mas do SMN-2, um gene "cópia" que em condições normais, devido a *skipping* de éxons, não produz muita SMN funcional. A nusinersena impede o *skipping*, possibilitando, assim, que a célula produza SMN.

ESCLEROSE MЪLTIPLA

A EM é uma doença associada a desmielinização de axônios nervosos e degeneração neuronal, resultando em lesões que podem ocorrer em todo o SNC. Os sintomas geralmente começam a se desenvolver entre os 20 e 30 anos de idade e dependem da localização das lesões. Sintomas comuns incluem problemas com a visão, tonturas, equilíbrio, marcha, fadiga, incontinência, rigidez muscular e espasmos musculares dolorosos. A EM também pode afetar o processamento cognitivo e o humor. Afeta quase três vezes mais mulheres do que homens. Há duas formas da doença, a *surto-remissão*, em que os portadores têm crises de sintomas que subsequentemente desaparecem parcial ou completamente, mas que depois recidivam mais tarde na vida, e a *primária progressiva*, em que os sintomas persistem e vão aumentando ao longo do tempo. A forma surto-remissão pode, contudo, evoluir para secundária progressiva posteriormente na vida. A causa de EM é desconhecida; assim como outras condições neurodegenerativas, pode resultar de uma combinação de fatores genéticos (Hollenbach e Oksenberg, 2015) e da exposição a fatores ambientais, como infecção.

Há muito tempo a EM tem sido considerada uma doença desmielinizante autoimune, embora não tenham sido identificados proteínas, lipídios e gangliosídios na mielina que atuem como antígenos. São achados patológicos comuns: inflamação (ver Capítulo 27), aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica, desmielinização e degeneração axonal. É, contudo, ainda pouco claro se a EM é primariamente uma doença autoimune que afeta o SNC ou uma doença neurodegenerativa com desmielinização inflamatória secundária (Trapp e Nave, 2008). As terapias

atuais visam moderar os componentes inflamatórios agudos da EM (Tabela 41.3), mas têm efetividade limitada. Elas podem reduzir a taxa de deterioração clínica e a incidência de surtos, mas, de modo geral, não revertem a neurodegeneração que ocorreu. Vários (**natalizumabe**, **alentuzumabe**, **daclizumabe** e **ocrelizumabe**) são anticorpos monoclonais que apontam para proteínas específicas expressas em linfócitos B e T para limitar a sua disseminação para o cérebro e medula espinal, em que atacam a bainha de mielina em torno dos nervos motores. No entanto, a terapia com anticorpos monoclonais acarreta o risco de complicações autoimunes graves (ver Capítulo 5) que necessitam ser monitoradas. Os mecanismos patológicos subjacentes à neurodegeneração, os quais tornam a doença irreversível, ainda não são bem compreendidos, mas podem ser a chave para encontrar tratamentos que curem a doença. O tratamento sintomático da EM inclui **baclofeno** e **nabiximol**, um extrato botânico de *Cannabis* contendo **tetra-hidrocanabinol** (THC) e **canabidiol** (CBD) (ver Capítulo 20), para a espasticidade, e **fampridina** (um bloqueador dos canais de potássio que aumenta a propagação do potencial de ação em axônios desmielinizados) para melhora modesta na velocidade da marcha.

Tratamento farmacológico da esclerose múltipla 

Vários agentes novos e eficazes emergiram para o tratamento da EM, mas tais métodos comportam também um risco significativo de efeitos adversos graves. Como a gravidade e o curso da EM variam substancialmente entre indivíduos, a seleção da terapia apropriada deve considerar não só o benefício e os riscos dos agentes propostos, mas também a condição clínica do paciente e as comorbidades.

A utilização em tempo útil de terapias modificadoras da doença é recomendada em pacientes que tenham evidência clínica e/ou radiológica de doença ativa. Exemplos das opções terapêuticas para pacientes com EM surto-remissão ativa são:

- Fármacos de eficácia moderada como **interferona-beta** ou **acetato de glatirâmer** por injeção. A **teriflunomida** ou o **dimetil fumarato** podem ser usados se for preferível a terapia oral
- Fármacos de eficácia elevada como **natalizumabe** ou **alentuzumabe** podem ser considerados em pacientes com doença mais ativa.

Há evidência limitada para a interferona na EM progressiva, mas o **ocrelizumabe** é uma opção emergente para a doença primária progressiva.

Os fármacos utilizados para manejar os sintomas ou complicações da doença na esclerose múltipla incluem o **baclofeno** (para a espasticidade muscular) e a **amitriptilina** (para a labilidade emocional).

Tabela 41.3 **Tratamentos modificadores de doença para a esclerose múltipla.**

Fármaco	Mecanismo de ação	Via(s) e frequência de administração	Notas
Acetato de glatirâmer	Um polímero aleatório (aprox. 6 kDa) de quatro aminoácidos que se pensa interferir na resposta imune à mielina	Subcutânea (em geral administrada diariamente)	Reduz os surtos
Dimetil fumarato	Desconhecido	Oral (duas vezes/dia)	Reduz a frequência dos

			surtos e atrasa a progressão
Fingolimode	Inibe CD8 citotóxico expressando células T Derivado fosforilado é um agonista de receptores SP1	Oral (diariamente)	Reduz a frequência de surtos Risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva e de arritmias ventriculares graves
Interferona beta (IFN-β) (ver Capítulo 19)	Modulação da função imune	Subcutânea (3 vezes/semana) Intramuscular (1 vez/semana)	Reduz os surtos em cerca de 30%, mas nem todos os pacientes respondem
Natalizumabe (ver Capítulo 27)	Anticorpo monoclonal humanizado para α4-integrina (ver Tabela 27.3)	Infusão intravenosa (a cada 4 semanas)	Atrasa a progressão de incapacidade na esclerose múltipla surto-remissão Em alguns casos pode causar leucoencefalopatia multifocal progressiva
Alentuzumabe (ver Capítulos 27, 57 e Tabela 27.3	Anticorpo monoclonal humanizado para CD52 nos linfócitos B e T	Infusão intravenosa (cursos curtos de 5 dias, separados 12 meses)	Também utilizado no tratamento de leucemia linfocítica
Daclizumabe (ver Capítulo 27)	Anticorpo monoclonal humanizado para CD25, a subunidade alfa do receptor IL-2 nas células T	Subcutânea (uma vez por mês)	Risco de toxicidade hepática grave; este fármaco está agora restrito para pacientes sem indicação para outras terapias
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado para CD20 nos linfócitos B	Infusão intravenosa (a cada 6 meses após os tratamentos iniciais)	Superior à interferona-beta na esclerose múltipla de surtos e progressiva
Teriflunomida	Imunossupressor.	Oral (1 vez/dia)	Eficácia modesta na

	Metabólito ativo da leflunomida (ver Capítulo 27)		redução de surtos
Cladribina	Análogo nucleosídico da purina que tem efeitos imunos-supressores por intermédio da depleção de linfócitos	Terapia oral administrada em dois cursos curtos em um período de 2 anos	Utilizada na esclerose múltipla surto-remissão em evolução rápida ou grave. Também tem papel na leucemia de células pilosas

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Mecanismos gerais de neurodegeneração

Barnham, K.J., Masters, C.L., Bush, A.I., 2004. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 205–214. (*Descreve o modelo de estresse oxidativo para neurodegeneração, incluindo evidências que se baseiam em diferentes modelos de animais transgênicos*)

Brunden, K., Trojanowski, J.O., Lee, V.M.Y., 2009. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 783–793. (*Revisão boa e detalhada sobre o estado atual dos esforços para o desenvolvimento de fármacos direcionados para Tau, com uma avaliação realista dos problemas que têm de ser superados*)

Coyle, J.T., Puttfarken, P., 1993. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. Science 262, 689–695. (*Bom artigo de revisão*)

Hanger, D.P., Anderton, B.H., Noble, W., 2009. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. Trends Mol. Med. 15, 112–119.

Itoh, K., Nakamura, K., Iijima, M., Sesaki, H., 2013. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. Trends Cell Biol. 23, 64–71. (*Sintetiza as evidências para o envolvimento de disfunção mitocondrial em várias doenças neuro-degenerativas*)

Okouchi, M., Ekshyyan, O., Maracine, M., Aw, T.Y., 2007. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. Antioxid. Redox Signal. 9, 1059–1096. (*Revisão detalhada que descreve o papel da apoptose, os fatores que a induzem e as possíveis estratégias terapêuticas para preveni-la em diferentes alterações neurodegenerativas*)

Peden, A.H., Ironside, J.W., 2012. Molecular pathology in neurodegenerative diseases. Curr. Drug Targets 13, 1548–1559. (*Compara a patologia neurodegenerativa e molecular de distúrbios mediados por príons*)

Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H., 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 132, 645–660. (*Revisão feita por um dos pioneiros nesse campo controverso. A neurogênese provavelmente contribui para o aprendizado, mas as evidências que implicam o envolvimento no reparo neural são fracas*)

Doença de Alzheimer

Breitner, J.C., Baker, L.D., Montine, T.J., et al., 2011. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. Alzheimers Dement. 7, 402–411. (*Relatos de um estudo de AINE a longo prazo na DA*)

Brioni, J.D., Esbenshade, T.A., Garrison, T.R., 2011. Discovery of histamine H_3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. J. Pharmacol. Exp. Ther. 336, 38–46. (*Revisa dados pré-clínicos e clínicos sobre a eficácia de antagonistas de H_3 no tratamento de uma variedade de distúrbios do SNC*)

Collingridge, G.L., Volianskis, A., Bannister, N., et al., 2013. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. Neuropharmacology 64, 13–26. (*Revisa evidências pré-clínicas de que vários tipos de fármacos que atuam no receptor NMDA podem melhorar a cognição*)

Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., et al., 2012. Drug repositioning for Alzheimer's disease. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 833–846. (*Descreve fracassos recentes no desenvolvimento de medicamentos e discute como os fármacos usados atualmente para outras condições podem ser eficazes no tratamento da DA*)

Cummings, J., Lee, G., Mortsdorf, T., Ritter, A., Zhong, K., 2017. Alzheimer's disease drug development pipeline. Alzheimers Dement. (N Y) 3, 367–384. (*Descreve os fármacos em desenvolvimento para a DA que são ou para reduzir sintomas ou agentes modificadores da doença*)

Frigero, C., De Strooper, B., 2016. Alzheimer's disease mechanisms and emerging roads to novel therapeutics. Ann. Rev. Neurosci. 39, 57–79. (*Discute como a genética, em modelos* in vitro *e modelos animais melhorados, irá ajudar o desenvolvimento de novos fármacos)*

Götz, J., Ittner, L.M., 2008. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Nat. Rev. Neurosci. 9, 532–544. (*Revisão detalhada com foco em modelos transgênicos*)

Herrup, K., 2015. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. Nat. Nerosci. 18, 794–799. (*Salienta que a DA não é apenas um distúrbio resultante do processamento alterado de amiloide*)

Querfurth, H.W., LaFerla, F.M., 2010. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 362, 329–344.

Rakic, P., 2002. Neurogenesis in the primate cortex: an evaluation of the evidence. Nat. Rev. Neurosci. 3, 65–71.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al., 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400, 173–177. (*Registro de um experimento engenhoso que poderia ter implicações para o tratamento da DA dos humanos*)

Schwab, C., McGeer, P.L., 2008. Inflammatory aspects of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. J. Alzheimer Dis. 13, 359–369. (*Discute o papel da inflamação na neurodegeneração e reparo*)

Weggen, S., Rogers, M., Eriksen, J., 2007. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development. Trends Pharmacol. Sci. 28, 536–543. (*Resume dados relacionados com os efeitos dos AINE na DA e conclui que mecanismos além da inibição da ciclo-oxigenase podem ser relevantes na busca por novos fármacos anti-DA*)

Doença de Parkinson

Barker, R.A., Barrett, J., Mason, S.L., Björklund, A., 2013. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 12, 84–91. (*Atualização por pioneiros da área*)

Duty, S., Jenner, P., 2011. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. Br. J. Pharmacol. 164, 1357–1391. (*Descreve o valor de vários modelos animais na busca de novas terapias para DP*)

Langston, W.J., 1985. MPTP and Parkinson's disease. Trends Neurosci. 8, 79–83. (*Relato de fácil leitura sobre a história da MPTP, escrito por seu descobridor*)

Lotharius, J., Brundin, P., 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α-synuclein. Nat. Rev. Neurosci. 3, 833–842. (*Revisão da patogênese da DP, que ressalta o possível papel da própria dopamina como uma provável fonte de metabólitos neurotóxicos*)

Nishimura, K., Takahashi, J., 2013. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. Biol. Pharm. Bull. 36, 171–175.

Oertel, W., Schulz, J.B., 2016. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. J. Neurochem. 139, S1, 325–337. (*Discute abordagens terapêuticas atuais e fármacos recentemente aprovados ou em ensaio clínico para o tratamento da DP*)

Okun, M.S., 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 367, 1529–1538. (*Revisão do uso clínico da estimulação cerebral profunda no tratamento da DP*)

Olanow, C.W., Brundin, P., 2013. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? Mov. Disord. 28, 31–40.

Olanow, C.W., Rascol, O., Hauser, R., et al., 2009. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 139, 1268–1278. (*Teste bem conduzido que mostra que a rasagilina pode retardar significativamente a progressão da doença em pacientes com DP precoce.*)

Przedborski, S., 2017. The two-century journey of Parkinson disease research. Nat. Rev. Neurosci. 18, 251–259. (*Revisão extensa de 200 anos da cronologia da investigação na DP*)

Schapira, A.H.V., 2009. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. Trends Pharmacol. Sci. 30, 41–47. (*Breve revisão sobre a fisiopatologia e tratamento da DP*)

Acidente vascular encefálico

Esencan, E., Yuksel, S., Tosun, Y.B., Robinot, A., Solaroglu, I., Zhang, J.H., 2013. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. Med. Gas Res. 3, 4. (*Descreve o potencial de xenônio como um agente neuroprotetor*)

Green, A.R., 2008. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. Br. J. Pharmacol. 153 (Suppl. 1), S325–S338. (*As teorias eram boas, mas os esforços subsequentes para desenvolvê-las em agentes neuroprotetores para a medicina humana demonstraram ser malsucedidos*)

Doença de Huntington

Walker, F.O., 2007. Huntington's disease. Lancet 369, 218–228. (*Revisão geral sobre genética, patogênese e tratamento da DH*)

Esclerose lateral amiotrófica

Pochet, R., 2017. Genetics and ALS: cause for optimism. Cerebrum 2017, 1–13.

Doença do neurônio motor

Trapp, B.D., Nave, K.A., 2008. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder. Ann. Rev. Neurosci. 31, 247–269. (*Revê a evidência de a EM ser um distúrbio primariamente neurodegenerativo com inflamação secundária*)

Esclerose múltipla

Hollenbach, J.A., Oksenberg, J.R., 2015. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J. Autoimmun. 64, 13–25.

[1] Sabe-se que novos neurônios são formados a partir das células progenitoras (*neurogênese*) em certas regiões do cérebro adulto e podem se tornar funcionalmente integrados, mesmo em primatas (Rakic, 2002; Zhao *et al.*, 2008). Acredita-se que a neurogênese no hipocampo desempenhe um papel no aprendizado e na memória, porém apresenta pouca, se alguma, função no reparo do cérebro. Entretanto, aprender a utilizar a capacidade intrínseca das células progenitoras neuronais (células-tronco) para formar novos neurônios é visto como uma abordagem óbvia para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

[2] Tais doenças do príon incluem a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) e a nova variante de DCJ que resulta da alimentação, ou do estreito contato, com carne ou tecido humano infectado com a encefalopatia espongiforme bovina (BSE; do inglês, *bovine spongiform encephalopathy*). Infelizmente, ainda não estão disponíveis tratamentos farmacológicos que previnam a progressão da doença, e o objetivo do tratamento é melhorar os sintomas.

[3] De forma surpreendente, algumas mutações na SOD associadas a ELA são mais, em vez de menos, ativas do que a enzima normal. Provavelmente, o mecanismo responsável pela neurodegeneração envolva o acúmulo anômalo da enzima na mitocôndria.

[4] Contudo, uma reperfusão precoce (dentro de 4,5 horas da trombose) é obviamente benéfica, baseando-se nas evidências clínicas com fármacos fibrinolíticos.

[5] Crê-se que a ingestão de chocolate amargo possa reduzir o risco de AVE. Os flavonoides do chocolate podem ter uma ação protetora devido às propriedades anti-inflamatórias, anticoagulantes e antioxidantes. No entanto, não é motivo para abusar!

[6] O gene APP reside no cromossomo 21, do qual uma cópia extra é a causa da síndrome de Down, em que ocorre demência precoce do tipo DA em associação com expressão aumentada de APP.

[7] Tem sido defendido que outros tipos de neurônios também são afetados. Aqui, concentramo-nos na via dopaminérgica nigroestriatal, dado ser a mais

importante nos tratamentos atuais.

[8] Em 2008, um demandante recebeu indenização de 8,2 milhões de dólares pelo Supremo Tribunal Americano, por ter se tornado um apostador compulsivo (e perdido muito dinheiro), após usar o pramipexol para tratamento de DP – um efeito adverso do qual a companhia farmacêutica estava ciente.

[9] A MAO-B, no cérebro, encontra-se localizada principalmente nas células da glia e também nos neurônios 5-HT (embora, surpreendentemente, não pareça ser expressada nos neurônios dopaminérgicos).

[10] O exercício físico intenso foi sugerido ser um potencial fator ambiental, e há exemplos de pessoas do esporte de relevo que sucumbiram à doença mais tarde na vida, por exemplo, Joost van der Westhuizen, o grande médio sul-africano, e Doddie Weir, que jogou pela Escócia e pelos Lions britânicos e irlandeses.

Agentes Anestésicos Gerais 42

CONSIDERA3XES GERAIS

A anestesia geral procura proporcionar uma anestesia equilibrada que garanta os requisitos de amnésia, analgesia e relaxamento de acordo com o procedimento médico pretendido. Diferentes agentes anestésicos gerais fornecem quantidades variáveis dos componentes de uma anestesia equilibrada, mas, nos dias atuais, são raramente utilizados de maneira isolada. Os bloqueadores musculares (ver Capítulo 14), os sedativos e os ansiolíticos (ver Capítulo 45) e os analgésicos (ver Capítulo 43) são normalmente administrados em conjunto. Os anestésicos gerais são administrados de modo sistemático e exercem os seus principais efeitos no sistema nervoso central (SNC), ao contrário dos anestésicos locais (ver Capítulo 44). Embora atualmente os usemos quase sem pensar, os anestésicos gerais são os fármacos que pavimentaram o caminho para a cirurgia moderna. Sem eles, muito da medicina atual seria impossível.

Neste capítulo, descrevemos primeiro a farmacologia dos principais agentes em uso atualmente, que se enquadram em dois grupos: agentes intravenosos e agentes inaláveis (gases e líquidos voláteis). A utilização de anestésicos em combinação com outros fármacos para produzir uma anestesia equilibrada é discutida no final do capítulo. Informações detalhadas sobre a farmacologia clínica e o uso dos agentes anestésicos podem ser encontradas nos manuais especializados (p. ex., Aitkenhead *et al*., 2013).

INTRODU3ГO

Somente após a descoberta dos agentes anestésicos inalatórios, em 1846, é que a maioria das operações cirúrgicas se tornou uma possibilidade prática. Até aquele momento, os cirurgiões confiavam em serem capazes de operar pacientes em contenção e com grande velocidade, e a maioria das cirurgias era de amputações.

▼ O uso de **óxido nitroso** para aliviar a dor da cirurgia foi sugerido por Humphrey Davy, em 1800. Ele foi a primeira pessoa a produzir o óxido nitroso e testou seus efeitos em vários indivíduos, inclusive em si mesmo e

> no primeiro-ministro, observando que o fármaco causava euforia, analgesia e perda da consciência. O uso do óxido nitroso, rotulado como “gás hilariante”, tornou-se entretenimento popular e chegou ao conhecimento de um dentista americano, Horace Wells, que teve um dente extraído sob a influência desse gás, enquanto ele mesmo apertava a bolsa de inalação. O éter também ganhou publicidade, inicialmente com pouca reputação, por meio da vulgarização das “farras do éter”, em que este era usado para produzir euforia entre os convidados. William Morton, também dentista e estudante da Escola de Medicina de Harvard, usou-o com sucesso para extrair um dente, em 1846, e, em seguida, sugeriu que Warren, o ilustre cirurgião-chefe do Massachusetts General Hospital, o administrasse em uma das suas operações. Warren concordou, com relutância, e, em 16 de outubro de 1846, uma grande audiência reuniu-se na principal sala de operações;[1] depois de alguma confusão preliminar, a demonstração de Morton foi um sucesso espetacular. “Cavalheiros, isso não é uma fraude” foi o comentário mais gracioso que Warren conseguiu fazer para a audiência reunida.
>
> No mesmo ano, James Simpson, professor de Obstetrícia na Edinburgh University, usou clorofórmio para aliviar a dor do parto, atraindo para si denúncias ferozes do clero; um deles escreveu: “O clorofórmio é uma isca de Satã, oferecendo-se, aparentemente, para abençoar as mulheres; porém, no final, ele vai endurecer a sociedade e roubar de Deus os profundos e sinceros gritos de ajuda, que surgem nos momentos problemáticos.” A oposição foi efetivamente silenciada em 1853, quando a Rainha Vitória deu à luz sua sétima criança sob a influência do clorofórmio, e o procedimento se tornou conhecido como *anaesthésie à la reine*.

Na segunda metade do século XX, ocorreu a introdução na prática clínica de uma série de novos agentes anestésicos gerais, mais notavelmente o **isoflurano** e o **propofol**, que eram acentuadamente superiores aos agentes iniciais como o **óxido nitroso** e o **tiopental**. Apesar da necessidade de mais melhoras, a linha esgotou no século XXI, sendo apenas introduzido o **fospropofol**.

MECANISMO DE AЗГO DOS FБRMACOS ANESTЙSICOS

Ao contrário da maioria dos fármacos, os anestésicos, que incluem substâncias tão diversas quanto gases simples (p. ex., **óxido nitroso** e **xenônio**), hidrocarbonetos halogenados (p. ex., **isoflurano**), barbitúricos (p. ex., **tiopental**) e esteroides (p. ex., **alfaxalona**), não pertencem a uma classe química reconhecível. Inicialmente, parecia que a forma e a configuração eletrônica das moléculas eram relativamente desimportantes, e a ação farmacológica necessitava apenas que a molécula possuísse certas propriedades físico-

químicas. As teorias iniciais, particularmente a teoria lipídica (ver adiante), baseavam-se, portanto, em ideias físico-químicas bastante gerais. Atualmente, sabemos muito mais sobre como os diferentes anestésicos interagem com as proteínas da membrana neuronal e chegamos à conclusão de que existem inúmeros mecanismos por intermédio dos quais a anestesia pode ser produzida e que diferentes anestésicos funcionam por meio de diferentes mecanismos.

À medida que a concentração do anestésico aumenta, a mudança entre estar consciente e inconsciente ocorre com diferença muito pequena de dosagem (aproximadamente 0,2 de uma unidade logarítmica). Esta é uma curva dose-resposta muito mais íngreme que a observada com os fármacos que interagem como antagonistas ou agonistas sobre os receptores clássicos (ver Capítulo 2).

SOLUBILIDADE LIPHDICA

▼ Overton e Meyer, na virada do século XX, mostraram a relação íntima entre a potência anestésica e a solubilidade lipídica em um grupo diverso de compostos orgânicos simples e não reativos, que foram testados por sua capacidade de imobilizar girinos. Isso levou a uma teoria audaciosa, formulada por Meyer em 1937: “A narcose começa quando qualquer substância indiferente quimicamente alcança determinada concentração molar nos lipídios da célula.”

A relação entre a atividade anestésica e a solubilidade lipídica foi confirmada inúmeras vezes em uma série de diversos agentes. A potência anestésica nos seres humanos é geralmente expressa como concentração alveolar mínima (CAM), a quantidade necessária para abolir a resposta à incisão cirúrgica em 50% dos indivíduos. A Figura 42.1 mostra a correlação entre a CAM (inversamente proporcional à potência) e a solubilidade lipídica, expressa como coeficiente de partição óleo:água, para ampla gama de anestésicos inalatórios. Os estudos de Overton-Meyer não sugeriram qualquer mecanismo em particular, porém revelaram impressionante correlação que qualquer teoria da anestesia tem de considerar. Presumiu-se que a partição óleo:gás fizesse a previsão da partição nas membranas lipídicas, consistentemente com a sugestão de que a anestesia resulta de alteração da função da membrana.

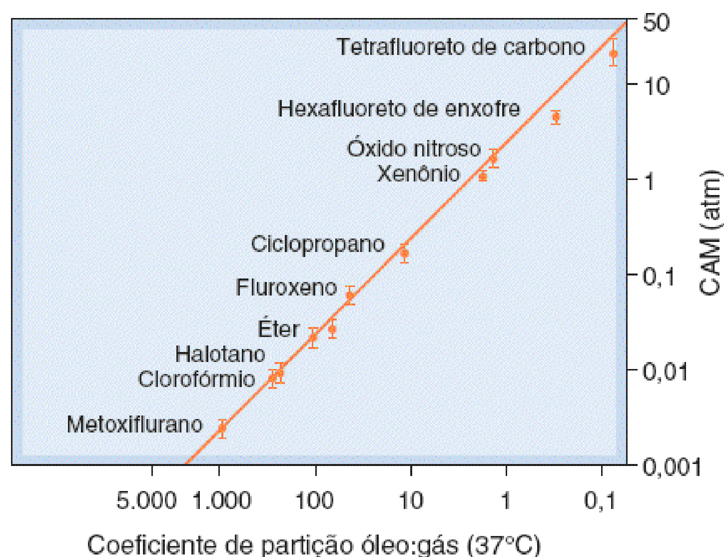


Figura 42.1 Correlação da potência anestésica com o coeficiente de partição óleo:gás. A potência anestésica nos seres humanos é expressa como a pressão parcial alveolar mínima (CAM) necessária para produzir anestesia cirúrgica. Há íntima relação com a solubilidade lipídica, expressa como o coeficiente de partição óleo:gás. (De Halsey, M.J., 1989. Physicochemical properties of inhalation anaesthetics. In: Nunn, J.F., Utting, J.E., Brown, B.R. (Eds), General Anaesthesia, Butterworth, London.)

Não é explicado como a simples introdução de uma molécula estranha inerte na dupla camada lipídica pode causar tal distúrbio funcional. Dois possíveis mecanismos, especificamente a expansão do volume e o aumento da fluidez da membrana, foram sugeridos e testados experimentalmente, mas ambos estão agora muito desacreditados, e a atenção desviou-se dos lipídios para as proteínas, sendo a correlação da potência com a solubilidade lipídica explicada pela ligação das moléculas do anestésico aos bolsões hidrofóbicos dentro de alvos proteicos específicos na membrana.

EFEITOS NOS CANAIS IΦNICOS

Após os estudos iniciais que demonstraram que os anestésicos podem ligar-se a diferentes proteínas, assim como a lipídios, foi descoberto que os anestésicos alteram diferentes tipos de canais iônicos (Franks, 2008). Para a maioria dos anestésicos, não existem antagonistas competitivos conhecidos; portanto, é negado esse enfoque para identificar os locais de ação. Assim, o principal critério para a identificação de possíveis mecanismos de ação dos anestésicos gerais é que, para que um efeito celular seja relevante nas ações anestésica ou analgésica desses agentes, ele precisa ocorrer em concentrações terapeuticamente relevantes.

Canais iônicos alça cys operados por ligantes. Praticamente todos os anestésicos (com exceção de **ciclopropano, cetamina** e **xenônio**)[2] potencializam a ação do GABA sobre os

receptores $GABA_A$ (Antkowiak e Rudolph, 2016). Como descrito em detalhes no Capítulo 39, os receptores $GABA_A$ são canais ativados por ligantes de Cl^-, formados por até cinco subunidades (geralmente compreendendo duas α, duas β e uma subunidade ou δ). Os anestésicos podem ligar-se aos bolsões hidrofóbicos dentro de diferentes subunidades do receptor GABA para atuar como moduladores alostéricos positivos.

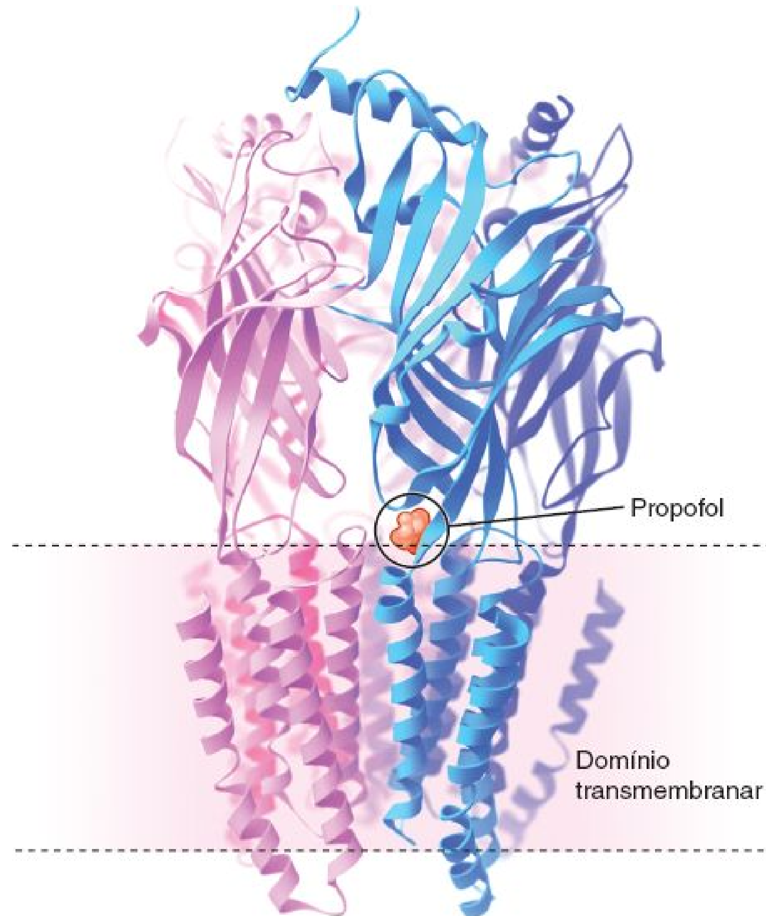


Figura 42.2 **Local de ligação putativo do propofol na subunidade β do receptor $GABA_A$.** Um modelo molecular que mostra a posição de ligação aproximada do propofol na interface entre o domínio transmembranar e o domínio extracelular da subunidade β. (Com base no registro inicial por Yip et al., 2013. Nat. Chem. Biol. 9, 715-720.)

▼ Mutações específicas na sequência de aminoácidos da subunidade α inibem as ações dos anestésicos voláteis, mas não aquelas dos anestésicos intravenosos, enquanto mutações da subunidade β inibem tanto os anestésicos voláteis quanto os intravenosos (Franks, 2008). Isso sugere que os anestésicos voláteis podem ligar-se em uma interface entre as subunidades α e β (análogos aos benzodiazepínicos que se ligam em uma interface entre as subunidades α e /δ; ver Capítulo 39), enquanto os anestésicos

> intravenosos, como o propofol, podem ligar-se somente à subunidade β (Figura 42.2). No entanto, experiências com recurso de cromatografia de afinidade sugerem que o **etomidato** pode ligar-se a resíduos aminoácidos em ambas as subunidades (α e β). Surge um nível maior de complexidade, uma vez que existem subtipos diferentes de cada subunidade (ver Capítulo 39). As composições diferentes das subunidades dão origem a subtipos sutilmente diferentes de receptores $GABA_A$ e estes podem estar envolvidos em diferentes aspectos da ação anestésica. Os conjuntos de receptores $GABA_A$ na sinapse apresentam propriedades cinéticas e farmacológicas diferentes dos que estão distribuídos em outros locais da célula (receptores extrassinápticos; ver Capítulo 39). Os receptores $GABA_A$ extrassinápticos contêm subunidades α4 e α6, bem como a subunidade δ e, aparentemente, os anestésicos apresentam maior efeito potencializado por esses receptores $GABA_A$ extrassinápticos.

Os anestésicos gerais também alteram outros canais alça *cys* neuronais operados por ligantes, como os ativados por glicina (ver Capítulo 39), acetilcolina e 5-hidroxitriptamina (ver Capítulo 40). Suas ações nesses canais são semelhantes às ações nos receptores $GABA_A$ mas ainda não está clara a importância dessas ações na anestesia geral.

Canais de K^+ com domínio de dois poros. Pertencem à família de "retaguarda" dos canais de K^+ que modulam a excitabilidade neuronal. São formações homoméricas ou heteroméricas de uma família de subunidades estruturalmente relacionadas (Bayliss e Barrett, 2008). Os canais que contêm as subunidades TREK1, TREK2, TASK1, TASK3 ou TRESK (ver Capítulo 4, Tabela 4.2) podem ser diretamente ativados por baixas concentrações de anestésicos gasosos e voláteis, reduzindo, assim, a excitabilidade da membrana (Franks, 2008). Isso pode contribuir para os efeitos analgésicos, hipnóticos e imobilizantes desses agentes. Os canais de K^+ com dois poros não parecem ser afetados pelos anestésicos intravenosos.

Receptores NMDA.O **glutamato**, principal neurotransmissor excitatório no SNC, ativa três principais classes de receptores ionotrópicos – AMPA, cainato e NMDA (ver Capítulo 39). Os receptores NMDA são um importante local de ação para os anestésicos como o **óxido nitroso**, o **xenônio** e a **cetamina**, os quais atuam, por diferentes vias, para reduzir as respostas mediadas pelos receptores NMDA. O xenônio parece inibir os receptores NMDA por meio da competição com a glicina pelo seu ponto regulatório nesse receptor, enquanto a cetamina bloqueia o poro do canal (ver Capítulo 39). Outros anestésicos inalatórios podem também exercer efeitos em outras proteínas, como o receptor $GABA_A$.

Outros canais iônicos.Os anestésicos também podem desencadear ações nos canais de K^+ mediados por nucleotídios cíclicos e nos canais K_{ATP}. Alguns anestésicos gerais inibem certas subunidades dos canais de Na^+ ativados por voltagem. A inibição dos canais de Na^+

pré-sinápticos pode aumentar a inibição da liberação do transmissor nas sinapses excitatórias.

Pode ser demasiadamente simplista pensar que cada anestésico apresenta somente um mecanismo de ação: os anestésicos diferem em suas ações e afetam a função celular de diferentes maneiras, portanto, a existência de mecanismo único, provavelmente, não é suficiente.

Revisões abrangentes sobre as ações celulares e moleculares dos anestésicos gerais podem ser encontradas em Schüttler e Schwilden (2008).

EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO

Em nível celular, os efeitos dos anestésicos são para aumentar a inibição tônica (por meio da potencialização das ações de GABA), reduzir a excitação (abrindo os canais de K^+) e inibir a transmissão sináptica excitatória (por meio da depressão da liberação do transmissor e da inibição dos canais iônicos ativados por ligantes). Os efeitos sobre a condução axonal são relativamente pequenos.

O estado de anestesia compreende vários componentes, incluindo *inconsciência*, perda dos reflexos (*relaxamento muscular*) e *analgesia*. Muito esforço foi feito para identificar as regiões do cérebro nas quais os anestésicos agem para produzir esses efeitos. As regiões mais sensíveis parecem ser a formação reticular mesencefálica, os núcleos de distribuição sensitivos talâmicos e, em menor proporção, partes do córtex. A inibição dessas regiões resulta em inconsciência e analgesia. Alguns anestésicos – particularmente os voláteis – causam inibição em nível medular, produzindo perda das respostas reflexas aos estímulos dolorosos, embora, na prática, fármacos bloqueadores neuromusculares (ver Capítulo 14) sejam usados como adjuvantes para produzir relaxamento muscular, em vez de se confiar apenas nos anestésicos. Os anestésicos, mesmo em baixas concentrações, causam amnésia a curto prazo. É provável que a interferência na função do hipocampo produza esse efeito, porque o hipocampo está envolvido na memória a curto prazo, e certas sinapses hipocampais são altamente suscetíveis à inibição pelos anestésicos.

Teorias da anestesia 

- Compostos muito simples e não reativos produzem efeitos narcóticos; o exemplo extremo é o gás inerte **xenônio**
- A potência anestésica está intimamente correlacionada com a solubilidade lipídica (correlação de Overton-Meyer), e não com a estrutura química
- As teorias iniciais da anestesia postulavam a interação com a camada lipídica dupla da membrana. Os trabalhos recentes favorecem a interação com canais iônicos de membrana
- A maioria dos anestésicos aumenta a atividade dos receptores $GABA_A$ inibitórios e outros canais iônicos alça *cys* operados por ligantes. Outros efeitos importantes são a ativação de uma subfamília de canais de potássio (os canais de K^+ com domínio de dois poros) e a inibição de receptores NMDA excitatórios.

Conforme a concentração do anestésico é aumentada, todas as funções cerebrais são progressivamente afetadas, incluindo o controle motor e a atividade reflexa, a respiração e a regulação autônoma. Portanto, não é possível identificar um “local-alvo” crítico no cérebro responsável por todos os fenômenos da anestesia.

Concentrações elevadas de qualquer anestésico geral afetam todas as partes do SNC, causando inibição profunda, a qual, na ausência de respiração artificial, leva à morte por insuficiência respiratória. A margem entre a anestesia cirúrgica e a depressão respiratória e circulatória potencialmente fatal é bastante estreita, exigindo monitoramento cuidadoso pelo anestesista e ajuste do nível da anestesia.

EFEITOS NOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATYRIO

A maioria dos anestésicos diminui a contratilidade cardíaca, porém seus efeitos sobre o débito cardíaco e a pressão sanguínea variam por causa das ações concomitantes no sistema nervoso simpático e no músculo liso vascular. O **isoflurano** e outros anestésicos halogenados inibem o fluxo simpático, reduzem o tônus arterial e venoso e, portanto, reduzem a pressão arterial e venosa. Em contraste, o **óxido nitroso** e a **cetamina** aumentam a descarga simpática e a concentração plasmática de norepinefrina e, se usados sós, aumentam a frequência cardíaca e mantêm a pressão sanguínea.

Os anestésicos halogenados causam extrassístoles ventriculares. Esse mecanismo envolve a sensibilização à epinefrina. O monitoramento eletrocardiográfico mostra que batimentos extrassistólicos ocorrem comumente em pacientes anestesiados, sem prejuízo para o paciente. Se a secreção de catecolamina for excessiva, entretanto (*por excelência*, no feocromocitoma, um tumor neuroendócrino que libera catecolaminas na circulação; ver Capítulo 15), há o risco de precipitação de fibrilação ventricular.

Com exceção de **óxido nitroso**, **cetamina** e **xenônio**, todos os anestésicos deprimem a respiração e aumentam a P”CO_2 arterial. O óxido nitroso possui efeito muito menor, em parte porque sua menor potência previne a indução de anestesia muito profunda. Alguns anestésicos inalatórios são pungentes, particularmente o **desflurano**, que tende a causar tosse, laringospasmo e broncospasmo e, portanto, não é utilizado para a indução da anestesia, mas somente para sua manutenção.

Efeitos farmacológicos dos agentes anestésicos 

- A anestesia envolve três principais alterações neurofisiológicas: inconsciência, perda da resposta aos estímulos dolorosos e perda dos reflexos
- Em doses supra-anestésicas, todos os agentes anestésicos podem causar morte por perda dos reflexos cardiovasculares e paralisia respiratória
- Em nível celular, os agentes anestésicos afetam a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal, em vez da condução axonal. A transmissão inibitória mediada pelo GABA é reforçada pela maioria dos anestésicos. A liberação de transmissores excitatórios e a resposta dos receptores pós-sinápticos são inibidas
- Embora todas as partes do sistema nervoso sejam afetadas pelos agentes anestésicos, os principais alvos parecem ser o córtex, o tálamo, o hipocampo, a formação reticular do mesencéfalo e a medula espinal
- A maioria dos agentes anestésicos (com exceção de **cetamina**, **óxido nitroso** e **xenônio**) produz efeitos neurofisiológicos similares e difere, principalmente, quanto a suas propriedades farmacocinéticas e toxicidade
- A maioria dos agentes anestésicos causa depressão cardiovascular pelos efeitos no miocárdio e nos vasos sanguíneos, bem como no sistema nervoso. Os agentes anestésicos halogenados têm a probabilidade de causar arritmias cardíacas, acentuadas pelas catecolaminas circulantes.

AGENTES ANESTЍSICOS INTRAVENOSOS

Até mesmo os anestésicos inalatórios que se tornam ativos mais rapidamente demoram alguns minutos para atuar e causam um período de excitação antes que a anestesia seja induzida. Os anestésicos intravenosos atuam de maneira mais rápida, produzindo inconsciência em aproximadamente 20 segundos, assim que o fármaco chega ao cérebro a partir do local da injeção. Esses fármacos (p. ex., **propofol, tiopental** e **etomidato**) são normalmente utilizados para indução da anestesia. São preferidos por muitos pacientes, pois a injeção geralmente não representa a ameaça de uma máscara facial em um indivíduo apreensivo. Com o propofol, a recuperação também é rápida, devido à sua rápida metabolização.

Embora muito anestésicos intravenosos não sejam adequados para a manutenção da anestesia, pois sua eliminação do corpo é relativamente lenta, quando comparados com os agentes inalatórios, o propofol pode ser utilizado como infusão contínua, e a duração da ação da cetamina é suficiente e pode ser utilizada como *bolus* único para operações de curta duração, sem a necessidade de um agente inalatório. Nessas circunstâncias, pode ser coadministrado um opioide de curta duração, tais como **alfentanila** ou **remifentanila** (ver Capítulo 43), para induzir analgesia.

As propriedades dos principais anestésicos intravenosos encontram-se resumidas na Tabela 42.1.[3]

PROPOFOL

O **propofol**, apresentado em 1983, substituiu largamente o tiopental como agente indutor. Apresenta um rápido início de ação (cerca de 30 segundos) e uma taxa rápida de redistribuição ($t_{1/2}$ 2 a 4 minutos), o que o torna um agente de curta ação. Dada a sua baixa solubilidade em água, é administrado sob a forma de solução oleosa que pode causar dor ao injetar e está sujeita a crescimento bacteriano. O **fospropofol** é um derivado solúvel em água, recentemente desenvolvido, menos doloroso quando injetado e rapidamente convertido em propofol no corpo por meio de fosfatases alcalinas. O metabolismo do propofol em conjugados inativos e quinonas segue uma cinética de primeira ordem, em contraste com o tiopental (ver adiante), resultando em recuperação mais rápida e menor efeito de "ressaca" do que aqueles que acontecem com o tiopental. Apresenta efeito cardiovascular depressivo que pode conduzir a hipotensão e bradicardia. Também pode ocorrer depressão respiratória. É particularmente útil na cirurgia ambulatorial, principalmente porque provoca menos náuseas e vômitos que os anestésicos inalatórios.

Houve registro de casos de síndrome de perfusão do propofol que ocorreram em cerca de 1 em cada 300 pacientes quando administrado durante um período prolongado para manter a sedação, particularmente pacientes em unidades de cuidados intensivos – em especial, crianças a quem está contraindicado nesse contexto. Essa síndrome é caracterizada por grave acidose metabólica, necrose da musculatura esquelética (rabdomiólise), hiperpotassemia, lipemia, hepatomegalia, falência renal, arritmia e colapso cardiovascular.

O propofol pode ser tomado como uma substância de uso abusivo, especialmente por aqueles, como os anestesistas, que têm fácil acesso ao fármaco. O uso de propofol para obter um efeito sedativo é arriscado, dada a sua íngreme curva de concentração-resposta.[4]

TIOPENTAL

O **tiopental** é o único barbitúrico remanescente em uso frequente. É altamente lipossolúvel, e isso é responsável pela velocidade do início de sua ação e pela transitoriedade de seus efeitos quando usado intravenosamente. O ácido livre é insolúvel em água, portanto, o tiopental é administrado como um sal sódico. Na infusão intravenosa, o tiopental causa inconsciência em aproximadamente 20 segundos, que perdura por 5 a 10

minutos. O efeito anestésico é estritamente paralelo à concentração do tiopental no sangue que chega ao cérebro, pois sua alta lipossolubilidade permite que ultrapasse a barreira hematencefálica sem um atraso perceptível.

A concentração sanguínea de tiopental diminui depressa, em aproximadamente 80% em 1 a 2 minutos, após o pico inicial que ocorre depois da injeção intravenosa, pois o fármaco é redistribuído, primeiramente para os tecidos com amplo fluxo sanguíneo (fígado, rins, cérebro etc.) e, mais lentamente, para os músculos. A captura pela gordura corporal, embora favorecida pela alta lipossolubilidade do tiopental, ocorre lentamente devido ao fato de o fluxo sanguíneo ser lento para esse tecido. Após algumas horas, entretanto, a maior parte do tiopental presente no organismo estará acumulada na gordura corporal, e o restante, metabolizado. A recuperação do efeito anestésico de uma dose em *bolus* ocorre em aproximadamente 5 minutos, sendo esta completamente regida pela redistribuição do fármaco para tecidos bem irrigados; muito pouco é metabolizado depois desse tempo. Após o rápido declínio inicial, a concentração sanguínea reduz-se mais devagar, ao longo de horas, à medida que o fármaco é capturado pela gordura do organismo e metabolizado no fígado. Por consequência, o tiopental produz ressaca duradoura. O metabolismo do tiopental apresenta uma cinética de saturação (ver Capítulo 11). Devido a isso, dosagens maiores ou dosagens intravenosas repetidas provocam, progressivamente, períodos maiores de anestesia e, à medida que o nível de concentração no sangue se torna mais elevado, mais o fármaco se acumula no corpo e o metabolismo fica saturado. Por esse motivo, o tiopental não é utilizado na manutenção da anestesia cirúrgica, mas apenas como agente indutor. Ainda é utilizado no tratamento do estado de mal epiléptico (ver Capítulo 46) ou na diminuição da pressão intracraniana (em pacientes com as vias respiratórias monitoradas).

Tabela 42.1 **Propriedades dos agentes anestésicos intravenosos.**

Fármaco	Velocidade de indução e de recuperação	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Notas
Propofol	Início rápido, recuperação muito rápida	Depressão cardiovascular e respiratória	Rapidamente metabolizado Uso possível como infusão contínua Causa dor no local da injeção O fospropofol é um profármaco, menos doloroso na injeção
Tiopental	Rápida (ocorre acúmulo, levando à recuperação lenta) "Ressaca"	Depressão cardiovascular e respiratória	Amplamente substituído pelo propofol Causa dor no local da injeção Risco de precipitar a porfiria em pacientes suscetíveis
Etomidato	Início rápido, recuperação relativamente rápida	Efeitos excitatórios durante indução e recuperação Supressão das suprarrenais	Menos depressão cardiovascular e respiratória

			que o tiopental Causa dor no local da injeção
Cetamina	Início lento, pós-efeitos comuns durante a recuperação	Efeitos psicotomiméticos depois da recuperação Náuseas, vômitos e salivação pós-operatórios Aumento da pressão intracraniana	Produz boa analgesia e amnésia com baixa depressão respiratória
Midazolam	Mais lento que os outros agentes	—	Amnésia, mas pouca analgesia Pequena depressão respiratória ou cardiovascular

O tiopental liga-se à albumina plasmática (grosseiramente, 85% do conteúdo sanguíneo está ligado). A fração ligada é menor em caso de má nutrição e doença hepática ou renal, as quais afetam a concentração das propriedades de ligação à albumina plasmática, e isso pode reduzir consideravelmente a dose necessária para que ocorra a indução da anestesia.

A ocorrência de injeção acidental de tiopental (uma solução fortemente alcalina) no entorno, em vez de no interior da veia, ou dentro de uma artéria, pode causar dor, necrose tecidual local e ulceração ou espasmo arterial grave, o que pode resultar em gangrena.

As ações do tiopental sobre o sistema nervoso são muito semelhantes àquelas dos anestésicos inalatórios, embora apresentem pouco efeito analgésico e possam causar depressão respiratória profunda, mesmo em quantidades que não são suficientes para abolir as respostas de reflexo a estímulos dolorosos. Seu longo efeito subsequente, associado ao lento declínio da concentração plasmática, significa que tontura e algum grau de depressão respiratória persistem por algumas horas.

O tiopental, assim como outros barbitúricos, induz a produção de várias enzimas hepáticas, incluindo aquelas envolvidas na síntese do heme, e pode precipitar ataques de porfiria em pacientes que têm esta doença genética.

ETOMIDATO

O **etomidato** ganhou preferência sobre o tiopental devido à sua ampla margem entre a dose anestésica e a dose necessária para produzir depressão cardiovascular. É mais rapidamente metabolizado que o tiopental e, portanto, é menos propenso a causar efeito de ressaca prolongado. Causa menos hipotensão que o propofol ou o tiopental. O etomidato, em outros aspectos, é muito semelhante ao tiopental, embora apresente problemas na sua utilização, tais como movimentos involuntários durante a indução, náuseas e vômitos pós-operatórios e dor no local da injeção. O etomidato suprime a produção dos esteroides da hipófise, efeito que vem sendo associado ao aumento da mortalidade entre pacientes com doenças mais graves. Deve ser evitado no caso de pacientes que apresentam risco de insuficiência suprarrenal, como, por exemplo, na sepse. É preferível ao tiopental no caso de pacientes com risco de insuficiência circulatória.

OUTROS AGENTES INTRAVENOSOS

Cetamina

▼ A **cetamina** assemelha-se muito à **fenciclidina**, tanto química quanto farmacologicamente. Ambas são utilizadas recreativamente devido aos efeitos acentuados na percepção sensorial (ver Capítulo 49). Acredita-se que ambos os fármacos atuem por meio do bloqueio da ativação do receptor NMDA (ver Capítulo 39). Produzem um estado anestésico semelhante e analgesia profunda, mas a cetamina provoca menos euforia e distorção sensorial que a fenciclidina e, por isso, torna-se mais útil na anestesia. A cetamina pode ser utilizada como um analgésico, em baixas dosagens (ver Capítulo 43), e é utilizada no tratamento agudo da depressão (ver Capítulo 48).

Administrada por via intravenosa, a cetamina demora um pouco mais para iniciar seu efeito (1 a 2 minutos) em comparação com o tiopental e produz efeito diferente, conhecido como "anestesia dissociativa", na qual existe perda sensorial acentuada e analgesia, assim como amnésia, sem perda completa da consciência. Durante a indução e a recuperação, podem ocorrer movimentos involuntários e experiências sensoriais. A cetamina não atua simplesmente como depressora do SNC e produz efeitos cardiovasculares e respiratórios bem diferentes daqueles observados com a maioria dos anestésicos. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca geralmente aumentam, e a respiração não é afetada em doses efetivas do anestésico. Isso torna relativamente segura a utilização nas situações de cuidados médicos com poucos meios tecnológicos ou em situações de acidente ou emergência em que pode ser administrada por via intramuscular, se não for possível por via intravenosa.[5] Contudo, a cetamina, diferentemente dos outros fármacos anestésicos intravenosos, pode aumentar a pressão intracraniana, de modo que não deve ser administrada a pacientes com pressão intracraniana elevada ou risco de isquemia cerebral. A outra principal desvantagem da cetamina é que alucinações, e às vezes delírio e comportamento irracional, são comuns durante a recuperação. Esses efeitos posteriores limitam sua utilidade, porém acredita-se que sejam menos pronunciados em crianças,[6] e a cetamina, geralmente em conjunto com um benzodiazepínico, às vezes ainda é utilizada para procedimentos pediátricos menores.

Midazolam

O **midazolam**, um benzodiazepínico (ver Capítulo 45), apresenta início e término de ação mais lentos que os fármacos vistos anteriormente, porém, assim como a cetamina, causa menor depressão cardiovascular e respiratória. O midazolam (ou **diazepam**) é comumente utilizado como sedativo pré-operatório e em procedimentos como endoscopia, em que não é necessária anestesia geral. Pode ser administrado em combinação com um analgésico, como a **alfentanila**. Em caso de superdosagem, o quadro pode ser revertido pelo **flumazenil** (ver Capítulo 45).

ANESTЋSICOS INALATYRIOS

Muitos anestésicos inalatórios que foram amplamente usados no passado, tais como éter, clorofórmio, tricloroetileno, ciclopropano, metoxiflurano e enflurano, foram substituídos, na prática clínica, particularmente por **isoflurano**, **sevoflurano** e **desflurano**, que apresentam propriedades farmacocinéticas aprimoradas, menos efeitos adversos e não são inflamáveis. Dos agentes antigos, o óxido nitroso é ainda amplamente usado (especialmente na prática obstétrica) e o **halotano**, apenas ocasionalmente.

ASPECTOS FARMACOCINЋTICOS

Uma característica importante de um anestésico inalatório é a velocidade com a qual a concentração sanguínea arterial, que governa o efeito farmacológico no cérebro, segue-se às alterações da pressão parcial do fármaco na mistura gasosa inspirada. De modo ideal, a concentração sanguínea deve ocorrer o mais rápido possível, de forma que a profundidade da anestesia possa logo ser controlada. Em particular, a concentração sanguínea deve cair rapidamente a um nível subanestésico, quando a administração for interrompida, de maneira que o paciente recupere a consciência com o mínimo de demora. O estado semicomatoso prolongado, no qual o vômito é provável e os reflexos respiratórios estão fracos ou ausentes, é particularmente perigoso.

Os pulmões são a única via quantitativamente importante pela qual os anestésicos inalatórios entram e saem do corpo. Para os anestésicos inalatórios modernos, a degradação metabólica é geralmente insignificante na determinação da duração de sua ação. Os anestésicos inalatórios são pequenas moléculas lipossolúveis que cruzam rapidamente as membranas alveolares. São, portanto, as taxas de alcance do fármaco aos pulmões e de sua retirada, por intermédio (respectivamente) do ar inspirado e da corrente sanguínea, que determinam o comportamento cinético geral do anestésico. A razão pela qual os anestésicos variam em seu comportamento cinético é que suas solubilidades relativas no sangue e na gordura corporal variam entre um fármaco e o outro.

Agentes anestésicos intravenosos 

- Mais comumente usados para indução da anestesia, seguidos de agente inalatório. O **propofol** também é usado para manter a anestesia durante a cirurgia
- O **propofol**, o **tiopental** e o **etomidato** são os mais comumente utilizados: todos agem em 20 a 30 segundos se administrados por via intravenosa
- **Propofol:**
  – Potente
  – Ação e distribuição rápidas
  – Rapidamente metabolizado
  – Recuperação muito rápida, sem efeito cumulativo
  – Útil para cirurgias simples (alta no mesmo dia)
  – Baixa incidência de náuseas e êmese
  – Risco de bradicardia
  – Pode induzir a "síndrome da infusão do propofol" quando administrado em doses elevadas por períodos prolongados.
- **Tiopental:**
  – Barbitúrico com alta lipossolubilidade
  – Ação imediata devido à rápida transferência através da barreira hematencefálica; curta duração (cerca de 5 minutos), em virtude da redistribuição, principalmente para o sistema muscular
  – Reduz a pressão intracraniana
  – Lentamente metabolizado e com probabilidade de acumular-se na gordura corporal; portanto, pode causar efeito prolongado se administrado repetidamente
  – Margem estreita entre a dose anestésica e a dose que causa depressão cardiovascular
  – Risco de dano tecidual se injetado acidentalmente na artéria
  – Pode precipitar um ataque de porfiria em indivíduos suscetíveis (ver Capítulo 12).
- **Etomidato:**
  – Similar ao tiopental, porém metabolizado mais depressa
  – Menor risco de depressão cardiovascular
  – Pode causar movimentos involuntários durante a indução e tem alta incidência de náuseas
  – Possível risco de supressão das suprarrenais.
- **Cetamina:**
  – Análogo da **fenciclidina**, com propriedades similares

- Ação diferente da dos outros agentes, provavelmente relacionada com o efeito sobre os receptores de NMDA
- O início da ação é relativamente lento (1 a 2 minutos)
- Poderoso analgésico
- Produz anestesia "dissociativa", na qual o paciente pode permanecer consciente, embora com amnésia e insensível à dor
- Elevada incidência de disforia, alucinações etc. durante a recuperação; usada principalmente para procedimentos menores em crianças
- Pode aumentar a pressão intracraniana.

Os principais fatores que determinam a velocidade da indução e da recuperação podem ser resumidos a seguir.

- Propriedades do anestésico:
  - Coeficiente de partição sangue:gás (*i. e.*, solubilidade no sangue)
  - Coeficiente de partição óleo:gás (*i. e.*, solubilidade na gordura)
- Fatores fisiológicos:
  - Taxa de ventilação alveolar
  - Débito cardíaco.

Solubilidade dos anestŭsicos inalatyrios

Os anestésicos podem ser considerados, físico-quimicamente, gases ideais: sua solubilidade em diferentes meios é expressa como *coeficientes de partição*, definidos como a relação da concentração do agente em duas fases que se encontram em equilíbrio.

O *coeficiente de partição sangue:gás* é o principal fator que determina a velocidade de indução e de recuperação de um anestésico inalatório, e quanto menor o coeficiente de partição sangue:gás, mais rápidas a indução e a recuperação (Tabela 42.2). Isso ocorre devido ao fato de a pressão parcial do gás no espaço alveolar reger a concentração no sangue. Quanto mais baixo o coeficiente de partição sangue:gás, mais rapidamente a pressão parcial do gás no espaço alveolar se igualará à que está sendo administrada no ar inspirado (ver adiante).

O *coeficiente de partição óleo:gás*, uma medida da solubilidade na gordura, determina a potência de um anestésico (como já discutido) e também influencia a cinética de sua distribuição no corpo, tendo como principal efeito a elevada solubilidade lipídica, causando seu acúmulo no tecido adiposo e atrasando a recuperação da anestesia. Os valores dos coeficientes de partição sangue:gás e óleo:gás para alguns anestésicos são mostrados na Tabela 42.2.

Tabela 42.2 **Características dos anestésicos inalatórios.**

Fármaco	Coeficiente de partição		Concentração alveolar mínima (% v/v)	Indução/recuperação	Principal(is) efeito(s) adverso(s) e desvantagem(ns)	Notas
	Sangue:gás	Óleo:gás				
Óxido nitroso	0,5	1,4	100[a]	Rápida	Poucos efeitos adversos Risco de anemia (com o uso prolongado ou repetido) Acúmulo em cavidades gasosas	Bom efeito analgésico A baixa potência impossibilita o uso como agente anestésico único – normalmente combinado com outros agentes inalados
Isoflurano	1,4	91	1,2	Média	Poucos efeitos adversos Possível risco de isquemia coronariana nos pacientes suscetíveis	Amplamente usado Alternativa ao halotano
Desflurano	0,4	23	6,1	Rápida	Irritação do trato respiratório, tosse, broncospasmo	Usado para cirurgias mais simples por causa da indução e recuperação rápidas (comparáveis com as do óxido nitroso)
Sevoflurano	0,6	53	2,1	Rápida	Poucos relatos Risco teórico de toxicidade renal pelo fluoreto	Similar ao desflurano
Halotano	2,4	220	0,8	Média	Hipotensão Arritmias cardíacas Hepatotoxicidade (com o uso	Pouco utilizado atualmente Metabolização

					repetido) Hipertermia maligna (rara)	significativa a trifluoracetato
Enflurano	1,9	98	1,7	Média	Risco de convulsões (leve) Hipertermia maligna (rara)	Uso declinou Pode induzir convulsões
Éter	12,0	65	1,9	Lenta	Irritação respiratória Náuseas e vômitos Risco de explosão	Agora obsoleto, exceto quando não houver instalações modernas

[a]Valor teórico com base em experimentos em condições hiperbáricas.

Indu3ro e recupera3ro

O fluxo sanguíneo cerebral é uma fração substancial (~15%) do débito cardíaco, e a barreira hematencefálica é livremente permeável aos anestésicos, de forma que a concentração do anestésico no cérebro é muito próxima daquela no sangue arterial. A cinética de transferência do anestésico entre o ar inspirado e o sangue arterial determina, portanto, a cinética do efeito farmacológico.

Quando um anestésico volátil é administrado pela primeira vez, as primeiras inalações são diluídas no volume residual de gás nos pulmões, resultando na redução da pressão parcial alveolar do anestésico, quando comparado com a mistura de gás inalada. Com as inalações subsequentes, a pressão parcial alveolar aumenta e gera o equilíbrio. Para um anestésico com coeficiente de partição sangue:gás baixo, a absorção para o sangue será mais lenta, de modo que, com repetidas aspirações, a pressão parcial no espaço alveolar aumentará mais rapidamente do que no caso de um agente com um elevado coeficiente de partição sangue:gás. Por consequência, com número menor de inalações (*i. e.*, em tempo menor) será possível alcançar o equilíbrio. Portanto, ao contrário do que se pode intuitivamente supor, quanto *menor* a solubilidade no sangue, *mais rápido* é o processo de equilíbrio. A Figura 42.3 mostra o equilíbrio muito mais rápido para o **óxido nitroso**, um agente de baixa solubilidade, do que para o **éter**, um agente de alta solubilidade.

▼ A taxa de absorção no sangue pode ser aumentada por meio da administração de um anestésico volátil em conjunto com óxido nitroso O movimento rápido do óxido nitroso dos alvéolos para o sangue concentra o anestésico volátil nos alvéolos, o que vai aumentar o seu movimento em direção ao sangue – referido como *efeito de concentração*. Além disso, o volume de óxido nitroso transferido dos alvéolos para o sangue é substituído pelo gás inspirado, aumentando, assim, o aporte do anestésico volátil para os

alvéolos e acelerando a sua absorção – referido como o *segundo efeito do gás*.

A transferência do anestésico entre o sangue e os tecidos também afeta a cinética do equilíbrio. A Figura 42.4 mostra um modelo muito simples de circulação, no qual dois compartimentos de tecidos estão incluídos. A gordura corporal tem baixo fluxo sanguíneo, porém apresenta alta capacidade de captura de anestésicos e constitui cerca de 20% do volume em um humano não obeso. Portanto, para um fármaco como o **halotano**, que é cerca de 100 vezes mais solúvel na gordura do que na água, a quantidade presente na gordura após o equilíbrio completo seria, aproximadamente, 95% da quantidade total no corpo. Por causa do baixo fluxo sanguíneo para o tecido adiposo, são necessárias muitas horas para que o fármaco entre e saia da gordura, o que resulta em uma fase lenta pronunciada de equilíbrio em seguida à fase rápida associada às trocas sangue:gás (ver Figura 42.3). Quanto mais lipossolúvel o anestésico e quanto mais obeso o paciente, mais pronunciada essa fase lenta se torna e mais tardia será a recuperação.

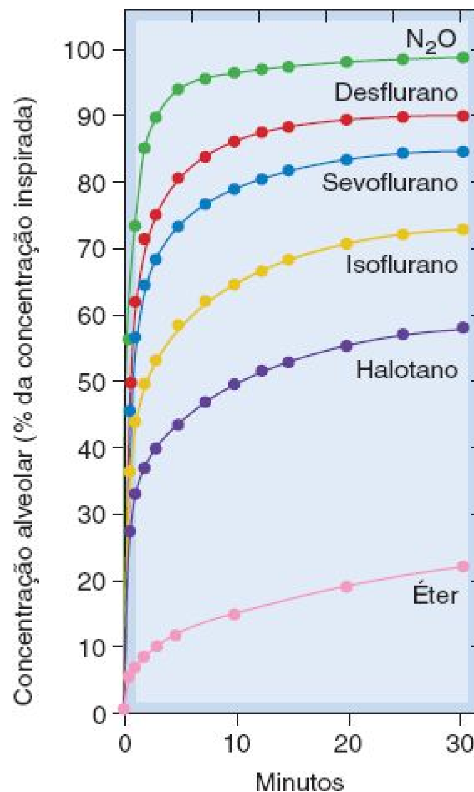


Figura 42.3 Taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios em humanos. As curvas mostram a concentração alveolar (que reflete de perto a concentração no sangue arterial), como função do tempo durante a indução. A velocidade inicial de equilíbrio reflete a solubilidade no sangue. Há, também, uma fase lenta de equilíbrio, mais acentuada com os fármacos altamente lipossolúveis (éter e halotano), por causa da lenta transferência entre o sangue e a gordura (ver Figura 42.4). (Adaptada de Yasuda, N., Lockhart, S.H., Eger, E.I. II et al., 1991. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth. Analg. 72, 316-324.)

Dentre os fatores fisiológicos que afetam a velocidade de equilíbrio dos anestésicos inalatórios, a ventilação alveolar é o mais importante. Quanto maior o volume por minuto (respiração da ventilação volume corrente), mais rápido é o equilíbrio, particularmente para os fármacos que apresentem altos coeficientes de partição sangue:gás. Fármacos depressores respiratórios, como a **morfina** (ver Capítulo 43), podem retardar a recuperação da anestesia. O efeito das mudanças do ritmo cardíaco na taxa de equilíbrio é mais complexo. Ao reduzir a perfusão alveolar, uma redução do ritmo cardíaco reduz a absorção alveolar do anestésico e, assim, acelera a indução, mas isso é em parte compensado por uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que abranda a distribuição para o cérebro.

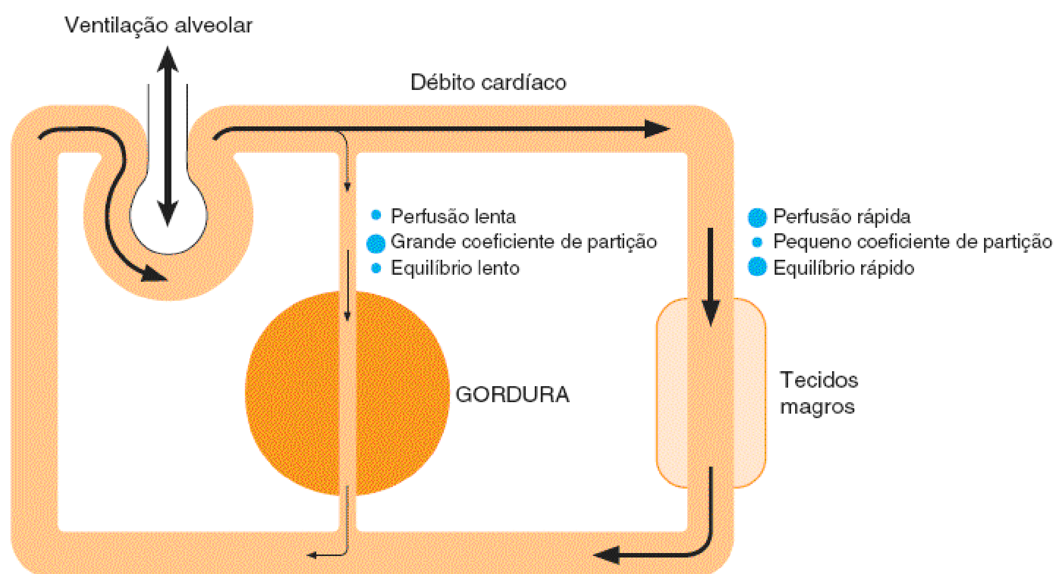


Figura 42.4 Fatores que afetam a taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios no corpo. O corpo está representado como dois compartimentos. Tecidos magros, incluindo o cérebro, apresentam grande fluxo sanguíneo e baixo coeficiente de partição para os anestésicos e, portanto, equilibram-se rapidamente com o sangue. Os tecidos gordurosos apresentam baixo fluxo sanguíneo e grande coeficiente de partição e, por isso, equilibram-se lentamente, agindo como um reservatório do fármaco durante a fase de recuperação.

A recuperação da anestesia envolve os mesmos processos da indução, porém ao contrário, sendo a fase rápida de recuperação seguida de lenta “ressaca”. Por causa desses fatores cinéticos, as buscas por anestésicos inalatórios aprimorados concentraram-se nos agentes com baixa solubilidade sanguínea e tecidual. Os fármacos mais novos, que mostram propriedades cinéticas similares às do óxido nitroso, porém com maior potência, incluem o **sevoflurano** e o **desflurano** (ver Tabela 42.2 e Figura 42.3).

Metabolismo e toxicidade

O metabolismo, embora não quantitativamente importante como via de eliminação dos anestésicos inalatórios, pode gerar metabólitos tóxicos (ver Capítulo 58).[7] Essa é a principal razão pela qual os agentes que estão obsoletos ou ultrapassados – tais como o

clorofórmio, o metoxiflurano e o halotano – foram substituídos por alternativas menos tóxicas, apresentadas a seguir.

A *hipertermia maligna* é uma reação idiossincrática importante mas rara (ver Capítulo 58), causada pela produção de calor no músculo esquelético, devido a uma liberação excessiva de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Os resultados são contração muscular, acidose, aumento do metabolismo e elevação dramática da temperatura corporal, o que pode ser fatal, a menos que seja tratada imediatamente. Os ativadores incluem anestésicos halogenados e fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes (ver Capítulo 14). A suscetibilidade possui base genética, sendo associada a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina, que controla a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (ver Capítulo 4). A hipertermia maligna é tratada com o **dantroleno**, um fármaco relaxante muscular que bloqueia esses canais de liberação do cálcio.

ANESTЙSICOS INALATYRIOS INDIVIDUAIS

Os principais anestésicos inalatórios atualmente utilizados nos países desenvolvidos são **isoflurano**, **desflurano** e **sevoflurano**, às vezes usados em combinação com o **óxido nitroso**. Devido ao rápido início de ação e ao aroma agradável, o sevoflurano é utilizado isolado, em determinadas circunstâncias, para induzir anestesia, por exemplo, em pediatria ou em adultos com medo da perspectiva da canulação venosa. O **xenônio**, um gás inerte que mostrou, há muitos anos, apresentar propriedades anestésicas, está fazendo seu retorno à clínica porque – não surpreendentemente para um gás inerte (não é metabolizado) – não apresenta toxicidade, porém sua potência relativamente baixa e seu alto custo são desvantajosos. Também pode ser neuroprotetor na hipoxia neonatal (ver Capítulo 41).

Propriedades farmacocinéticas dos anestésicos inalatórios 

- A indução e a recuperação rápidas são propriedades importantes de um agente anestésico, permitindo o controle flexível da profundidade da anestesia
- A velocidade da indução e da recuperação é determinada por duas propriedades do anestésico: solubilidade no sangue (coeficiente de partição sangue:gás) e solubilidade na gordura (solubilidade lipídica)
- Os agentes com coeficientes de partição sangue:gás baixos produzem indução e recuperação rápidas (p. ex., **óxido nitroso**, **desflurano**); agentes com coeficientes elevados de partição sangue:gás mostram indução e recuperação lentas
- Agentes com solubilidade lipídica elevada acumulam-se gradualmente na gordura corporal e podem produzir "ressaca" prolongada se usados para cirurgia prolongada de longa duração
- Alguns anestésicos halogenados (especialmente **halotano** e **metoxiflurano**) são metabolizados. Isso não é muito importante na determinação de sua duração de ação, porém contribui para a toxicidade (p. ex., toxicidade renal associada à produção de fluoreto pelo **metoxiflurano** – não mais usado).

ISOFLURANO, DESFLURANO, SEVOFLURANO, ENFLURANO E HALOTANO

Atualmente, o **isoflurano** é o anestésico volátil mais comumente utilizado. Não é consideravelmente metabolizado e não possui a ação pró-convulsiva do enflurano. Pode causar hipotensão e é potente vasodilatador coronário. Paradoxalmente, isso pode exacerbar a isquemia cardíaca, no caso de pacientes com doença coronária, devido ao fenômeno de "roubo de fluxo" (ver Capítulo 22).

O **desflurano** é quimicamente semelhante ao isoflurano, porém sua menor solubilidade no sangue e na gordura significa que a titulação da profundidade da anestesia e a recuperação são mais rápidas; assim, vem sendo cada vez mais utilizado como anestésico em pacientes obesos sujeitos a cirurgia bariátrica e para cirurgia de rotina. Não é consideravelmente metabolizado. É menos potente que os fármacos já descritos. Em concentrações utilizadas para a indução da anestesia (cerca de 10%), o desflurano causa certa irritação no trato respiratório, o que pode causar tosse e broncospasmo. O rápido aumento na profundidade da anestesia com o desflurano pode estar associado à elevação da atividade simpática, o que não é desejável em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

O **sevoflurano** assemelha-se ao desflurano, porém é mais potente e não causa o mesmo nível de irritação respiratória. É parcialmente (aproximadamente 3%) metabolizado, e são produzidos níveis detectáveis de flúor, embora não pareçam ser suficientes para causar toxicidade.

O **enflurano** apresenta velocidade moderada de indução, mas é muito pouco utilizado nos dias atuais. Foi originalmente introduzido como alternativa para o metoxiflurano. Pode causar convulsões, ou durante a indução ou após a recuperação da anestesia, especialmente em pacientes que sofrem de epilepsia. Nesse contexto, é interessante que uma substância relacionada, o dietil-éter com substituição do flúor, o hexafluoro-éter, é um potente agente convulsivante, embora o mecanismo não seja compreendido.

O **halotano** foi um importante fármaco para o desenvolvimento dos anestésicos voláteis inalatórios, porém seu uso declinou em favor do isoflurano, devido ao potencial de acúmulo de metabólitos tóxicos. O halotano apresenta efeito relaxante pronunciado sobre o útero, o que pode causar sangramento pós-parto e limita sua utilização para propósitos obstétricos.

ÓXIDO NITROSO

O óxido nitroso (N_2O, não confundir com óxido nítrico, NO) é um gás inodoro com muitas características vantajosas para anestesia. Sua ação tem início rápido por causa de seu baixo coeficiente de partição sangue:gás (ver Tabela 42.2), e ele é um analgésico efetivo em concentrações muito baixas para causar inconsciência. Sua potência é pequena. Ele é usado como mistura 50:50 com O_2 para, dessa forma, reduzir a dor durante o parto. Nunca deve ser administrado como 100% do gás inspirado, visto que os pacientes precisam respirar oxigênio! Até mesmo a 80%, em mistura com o gás inspirado, o óxido nitroso não produz anestesia cirúrgica. Por isso não é utilizado como um anestésico isoladamente, mas (sendo 70% de óxido nítrico no oxigênio) como adjuvante com anestésicos voláteis de forma a acelerar a indução – ver descrição do efeito de segundo gás (p. 538). Durante a recuperação da anestesia com óxido nitroso, a transferência do gás do sangue para os alvéolos pode ser suficiente para reduzir, por diluição, a pressão parcial alveolar de oxigênio, produzindo hipoxia transitória (conhecida como *hipoxia de difusão*). Isso é importante para os pacientes com doença respiratória.

O óxido nitroso tende a entrar nas cavidades gasosas, fazendo com que se expandam. Isso pode ser perigoso caso exista quadro de pneumotórax ou embolismo vascular, ou caso o intestino esteja obstruído.

Administrado por períodos curtos, o óxido nitroso é desprovido de qualquer efeito tóxico sério, porém a exposição prolongada (> 6 horas) causa inativação da metionina sintase, uma enzima necessária para a síntese de DNA e de proteína, resultando em depressão da medula óssea, que pode causar anemia e leucopenia; assim, seu uso deve ser evitado em pacientes com anemia relacionada com deficiência de vitamina B_{12}. A depressão da medula óssea não ocorre com exposição curta ao óxido nitroso, porém o uso prolongado ou repetido deve ser evitado (p. ex., em condições dolorosas intermitentes, como anemia falciforme). Os “cheiradores” de óxido nitroso estão sujeitos a esse perigo.

ANESTESIA EQUILIBRADA

Apenas no caso de procedimentos cirúrgicos simples seria utilizado somente um agente anestésico. Em cirurgias complexas, uma gama de fármacos será administrada, em diferentes tempos, no decorrer do procedimento. Estes podem incluir a pré-medicação sedativa ou ansiolítica (p. ex., benzodiazepínico; ver Capítulo 45), um anestésico intravenoso para indução rápida (p. ex., **propofol**), um opioide analgésico peroperatório (p. ex., **alfentanila** ou **remifentanila**; ver Capítulo 43), um anestésico inalatório para a manutenção da anestesia durante a cirurgia (p. ex., **óxido nitroso** e **isoflurano**), um agente bloqueador neuromuscular para produzir o relaxamento muscular apropriado (p. ex., **vecurônio**; ver Capítulo 14), por exemplo, para acesso à cavidade abdominal, um agente antiemético (p. ex., **ondansetrona**; ver Capítulo 31), um antagonista muscarínico para prevenir ou tratar bradicardia ou para reduzir as secreções brônquicas e salivares (p. ex., **atropina** ou **glicopirrolato**; ver Capítulo 14). Próximo ao final do procedimento, um agente anticolinesterásico (p. ex., **neostigmina**; ver Capítulo 14), para reverter o bloqueio neuromuscular (**sugamadex**, que se liga aos fármacos esteroides do bloqueio neuromuscular e os inativa, podendo também ser usado para este propósito), e analgésicos para o alívio da dor pós-operatória (p. ex., um opioide, como a **morfina** e/ou um fármaco anti-inflamatório não esteroide; ver Capítulo 43). Tais combinações de fármacos resultam em indução e recuperação muito mais rápidas, evitando longos (e potencialmente perigosos) períodos de semiconsciência, boa analgesia e relaxamento muscular e também permitem que a cirurgia seja realizada sem depressão cardiorrespiratória indesejada.

Anestésicos inalatórios individuais 

- Os principais agentes em uso atualmente nos países desenvolvidos são o **isoflurano**, **desflurano** e **sevoflurano**, às vezes suplementados com **óxido nitroso**
- Como risco raro, porém sério, os anestésicos inalatórios podem causar hipertermia maligna
- **Óxido nitroso:**
  - Baixa potência, portanto precisa ser combinado com outros agentes
  - Rápidas indução e recuperação
  - Boas propriedades analgésicas
  - Risco de depressão da medula óssea com a administração prolongada
  - Acumula-se nas cavidades gasosas
- **Isoflurano:**
  - Similar ao **enflurano**, porém sem propriedades epileptogênicas
  - Pode precipitar isquemia miocárdica nos pacientes com doença coronariana
  - Irritante para o trato respiratório
- **Desflurano:**
  - Similar ao **isoflurano**, porém com início e recuperação mais rápidos
  - Irritante respiratório; assim, pode causar tosse e laringospasmo
  - Útil para uso em cirurgias pequenas (alta no mesmo dia)
- **Sevoflurano:**
  - Similar ao **desflurano**, sem irritação respiratória.

Usos clínicos dos anestésicos gerais 

- Os *anestésicos intravenosos* são usados para:
  - Indução da anestesia (p. ex., **propofol** ou **tiopental**)
  - Manutenção da anestesia durante a cirurgia ("anestesia intravenosa geral", p. ex., **propofol**, às vezes em combinação com relaxantes musculares e analgésicos)
- Os *anestésicos inalatórios* (gases ou líquidos voláteis) são usados para a manutenção da anestesia. Os pontos a observar são:
  - Os anestésicos voláteis (p. ex., **isoflurano**, **sevoflurano**) são liberados no ar, com oxigênio ou com misturas oxigênio-óxido nitroso como gás transportador
  - O **óxido nitroso** deve sempre ser administrado com oxigênio
  - Devido ao seu potencial de indução de hepatotoxicidade, o **halotano** foi amplamente substituído por anestésicos voláteis mais recentes, como o **isoflurano**
  - Todos os anestésicos inalatórios podem desencadear *hipertermia maligna* em indivíduos suscetíveis.

Dosagens baixas de anestésicos gerais podem ser utilizadas como sedativos quando um anestésico local (ver Capítulo 44), administrado por via intratecal, for utilizado para provocar analgesia e relaxamento necessários a uma cirurgia nas zonas inferiores do corpo.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Aitkenhead, A.R., Moppett, I., Thompson, J., 2013. Smith & Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia, sixth ed. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh. (*Importante livro-texto de anestesia*)

Antkowiak, B., Rudolph, U., 2016. New insights in the systemic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by γaminobutyric acid A receptors. Cur. Opin. In: Anaesth, vol. 29. pp. 447–453. (*Atualização útil sobre a interação dos anestésicos gerais com o receptor* $GABA_A$)

Bayliss, D.A., Barrett, P.Q., 2008. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. Trends Pharmacol. Sci. 29, 566–575.

Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370–386. (*Discussão detalhada sobre os locais de ação dos anestésicos gerais em canais iônicos específicos*)

Schüttler, J., Schwilden, H., 2008. Modern anesthetics. Handb. Exp. Pharmacol. 182. (*Um volume escrito por vários autores sobre os mecanismos de ação dos anestésicos gerais*)

[1] Agora preservada como o Ether Dome, uma peça de museu no Massachusetts General Hospital.

[2] Há controvérsia sobre o fato de o xenônio potencializar ou não as respostas $GABA_A$, mas, até o momento, os dados sugerem que não.

[3] **Propanidida** e **alfaxalona** foram retiradas do mercado devido a reações alérgicas, que incluíam hipotensão e broncoconstrição – provavelmente atribuídas ao solvente Cremofor® –, porém nova formulação da alfaxalona foi reintroduzida na medicina veterinária e acredita-se que seja menos alergênica.

[4] O propofol é referido como o "leite da amnésia". O cantor Michael Jackson morreu de superdosagem de propofol.

[5] Um colega anestesista conta que, ao prestar socorro em um acidente na estrada, uma vítima estava praticamente debaixo de pedaços de metal retorcido, mas parte de um membro estava visível e foi possível administrar uma injeção de cetamina.

[6] Nota de precaução: existem relatos de que muitos efeitos adversos são menos pronunciados em crianças, talvez devido ao fato de elas não conseguirem verbalizar suas experiências. Antigamente, os relaxantes musculares eram utilizados isoladamente, sem anestesia, durante cirurgia cardíaca em neonatos. Os bebês não reclamavam de dor, porém suas catecolaminas circulantes alcançavam níveis extremos.

[7] O problema da toxicidade das baixas concentrações dos anestésicos inalados por longos períodos pelas equipes nas salas de cirurgia era motivo de preocupação. Atualmente, são usadas medidas estritas para minimizar o escape de anestésicos para o ar das salas de cirurgia.

43 Fármacos Analgésicos

CONSIDERA3XES GERAIS

A dor é uma acompanhante incapacitante de muitas afecções agudas e crônicas em medicina, e o seu controle é uma das mais importantes prioridades terapêuticas.

Neste capítulo, discutimos os mecanismos neurais responsáveis por diferentes tipos de dor e os vários fármacos usados para reduzi-la. Os analgésicos "clássicos", notavelmente opioides e anti-inflamatórios não esteroides (AINE, descritos no Capítulo 27), têm suas origens em produtos naturais que vêm sendo usados há séculos. Os compostos originais, exemplificados pela morfina e ácido acetilsalicílico, ainda estão em uso generalizado, mas foram desenvolvidos muitos compostos sintéticos que atuam pelos mesmos mecanismos. Os analgésicos opioides serão descritos em detalhe neste capítulo. Também consideraremos várias outras classes de fármacos, como os antidepressivos e anticonvulsivos que a experiência clínica tem mostrado serem eficazes em certos tipos de dor.

MECANISMOS NEURAIS DE DOR

A dor é uma experiência subjetiva, difícil de definir exatamente, embora todos saibam o que significa. Tipicamente, é a resposta direta a um evento indesejável associado a lesão tecidual, como traumatismo, inflamação ou câncer, mas a dor intensa pode originar-se independentemente de qualquer causa predisponente óbvia (p. ex., neuralgia do trigêmeo) ou persistir por muito tempo depois que a lesão precipitante esteja resolvida (p. ex., dor do membro fantasma). Também pode ocorrer em consequência de lesão cerebral ou de nervo (p. ex., após um acidente vascular encefálico [AVE] ou uma infecção por herpes, e como consequência do

diabetes ou da esclerose múltipla). As afecções dolorosas do segundo tipo, não diretamente ligadas à lesão tecidual, são geralmente descritas como "dores neuropáticas". São muito comuns e uma causa importante de incapacidade e angústia. Sua causa é muitas vezes incerta e, em geral, respondem menos aos analgésicos convencionais. Nesses casos, é necessário pensar na dor em termos de alteração da função neural, e não simplesmente como resposta "normal" a alguma lesão tecidual. A percepção de estímulos nocivos (denominada *nocicepção* por Sherrington) não é igual à dor, que é uma experiência subjetiva e inclui um forte componente emocional (afetivo), especialmente em pessoas que sofrem dor crônica.

Embora a dor clínica seja geralmente categorizada como "aguda" e "crônica", estes termos são um pouco enganadores (p. ex., a dor que ocorre com o câncer, embora descrita como aguda, pode ser experienciada por um tempo considerável). A seguinte classificação mecanística é mais relevante quando se consideram os fármacos analgésicos.

- Dor associada à patologia tecidual (p. ex., traumatismo, inflamação, tumores)
- Dor neuropática associada à patologia do sistema nervoso (p. ex., herpes, diabetes, AVE)
- Dor musculoesquelética (p. ex., dor dorsolombar) e dor de causa desconhecida assumida padronizadamente como sendo psicogênica (p. ex., fibromialgia).

Boas observações sobre a base neural da dor podem ser encontradas em McMahon *et al*. (2013).

NEURÔNIOS AFERENTES NOCICEPTIVOS

Sob condições normais, a dor associa-se à atividade de impulsos em fibras aferentes primárias de pequeno diâmetro (C e Aδ) dos nervos periféricos. Esses nervos possuem terminações sensitivas nos tecidos periféricos e são ativados por estímulos de vários tipos (mecânicos, térmicos, químicos). A maioria dos neurônios de fibras não mielinizadas (C) é associada às terminações *nociceptivas polimodais* e transmitem dor profunda, difusa e em queimação, enquanto as fibras mielinizadas (Aδ) transmitem dor aguda e bem localizada. As fibras C e Aδ transmitem a informação nociceptiva proveniente do músculo e das vísceras, assim como a proveniente da pele.

Com muitas afecções patológicas, a lesão tecidual é a causa imediata da dor e resulta em liberação local de uma variedade de substâncias químicas que atuam sobre as terminações nervosas, seja ativando-as diretamente, ou potencializando sua

sensibilidade a outras formas de estimulação (Figura 43.1). As propriedades farmacológicas das terminações nervosas nociceptivas são discutidas a seguir com mais detalhes.

Os corpos celulares das fibras aferentes nociceptivas situam-se nos gânglios da raiz dorsal; as fibras entram na medula espinal através das raízes dorsais, terminando na substância cinzenta do corno posterior (ver Figura 43.4). A maioria das fibras aferentes nociceptivas termina na região superficial do corno posterior, com as fibras C e algumas fibras Aδ inervando os corpos celulares nas lâminas I e II (também conhecidas como *substância gelatinosa* [SG]), enquanto outras fibras A penetram mais profundamente no corno posterior (lâmina V). A SG é rica em peptídios opioides endógenos e em receptores opioides, e pode ser um local importante para a ação de fármacos semelhantes à morfina. As células nas lâminas I e V dão origem às principais vias de projeção do corno posterior até o tálamo. Para mais detalhes sobre o circuito do corno posterior, ver Todd e Koerber (2013).

Os neurônios nociceptivos aferentes liberam glutamato e, possivelmente, ATP, como os neurotransmissores rápidos nas suas sinapses centrais no corno dorsal. A ação do glutamato nos receptores AMPA é responsável pela rápida transmissão sináptica na primeira sinapse no corno dorsal. Também ocorre uma resposta mais lenta mediada pelos receptores NMDA e que é importante para o fenômeno de *wind-up* (Figura 43.2). Os neurônios nociceptivos aferentes também contêm vários neuropeptídios (ver Capítulo 19), principalmente substância P e peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Estes são liberados como mediadores, tanto nos terminais centrais quanto nos periféricos, e desempenham papel importante na patologia da dor. No nível periférico, a substância P e o CGRP produzem algumas das características da inflamação neurogênica. Os antagonistas do CGRP apresentam potencial no tratamento da enxaqueca (ver Capítulo 16), mas não demonstraram ser eficazes em outros estados de dor. Em modelos animais, demonstrou-se que a substância P que atua nos receptores NK_1 estava relacionada com o *wind-up* e a sensibilização central no corno dorsal (ver Figura 43.2). No entanto e surpreendentemente, os antagonistas da substância P nos receptores NK_1 revelaram-se ineficazes como analgésicos em seres humanos, embora apresentem atividade antiemética (ver Capítulo 31).

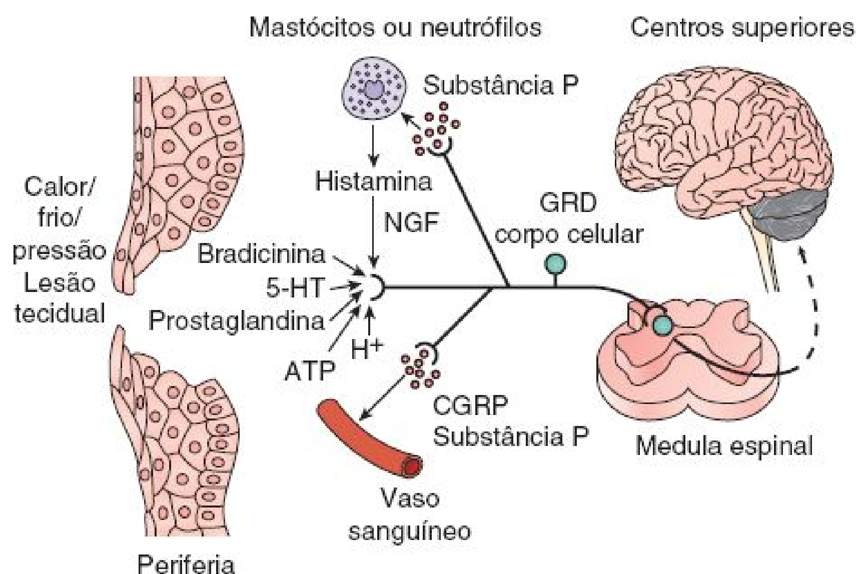


Figura 43.1 **Ativação dos neurônios nociceptivos**. Diferentes estímulos (físicos e químicos), alguns mostrados aqui, podem iniciar ou aumentar a taxa de disparo de potencial de ação nos neurônios aferentes primários nociceptivos (*i. e.*, induzir dor). Essas fibras aferentes projetam-se para o corno dorsal da medula espinal, onde fazem sinapse nos neurônios que se projetam para os centros superiores. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *CGRP*, peptídio relacionado com o gene da calcitonina; *GRD*, gânglio da raiz dorsal; *NGF*, fator de crescimento neuronal. (Adaptada de Julius, D., Basbaum, A.I., 2001. Nature 413, 203-210.)

MODULAЗГO NA VIA NOCICEPTIVA

A dor resultante de traumatismo, inflamação ou câncer, em geral, é bem explicada no que se refere à nocicepção – estímulo nociceptivo excessivo originando sensação intensa e desagradável. Diferentemente, os estados dolorosos neuropáticos associam-se a aberrações da via fisiológica normal, dando origem a *hiperalgesia* (aumento da intensidade da dor associada a estímulo nocivo leve) e *alodinia* (dor provocada por estímulo não nocivo). Alguns dos principais mecanismos encontram-se resumidos na Figura 43.3.

Hiperalgesia e alodinia

▼ Qualquer pessoa que tenha sofrido uma queimadura ou um entorse de tornozelo experimentou hiperalgesia e alodinia. A hiperalgesia envolve sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas e facilitação central da transmissão no nível do corno posterior e do tálamo. O componente periférico deve-se à ação de

mediadores como a bradicinina e as prostaglandinas atuando sobre as terminações nervosas. O componente central reflete a facilitação da transmissão sináptica no corno posterior da medula espinal (Yaksh, 1999). As respostas sinápticas dos neurônios do corno posterior aos estímulos nociceptivos exibem o fenômeno de somação temporal tipo *wind-up* ("espalhamento") – ou seja, os potenciais sinápticos aumentam constantemente em amplitude com cada estímulo – quando estímulos repetidos chegam a frequências fisiológicas. Esta facilitação de transmissão dependente de atividade tem características em comum com o fenômeno de potencialização a longo prazo, o que é descrito no Capítulo 39, e os mecanismos químicos subjacentes a isso também podem ser semelhantes. No corno posterior, a facilitação é bloqueada por antagonistas e também, em parte, por antagonistas da substância P e por inibidores da síntese do óxido nítrico (NO) (ver Figuras 43.2 e 43.3).

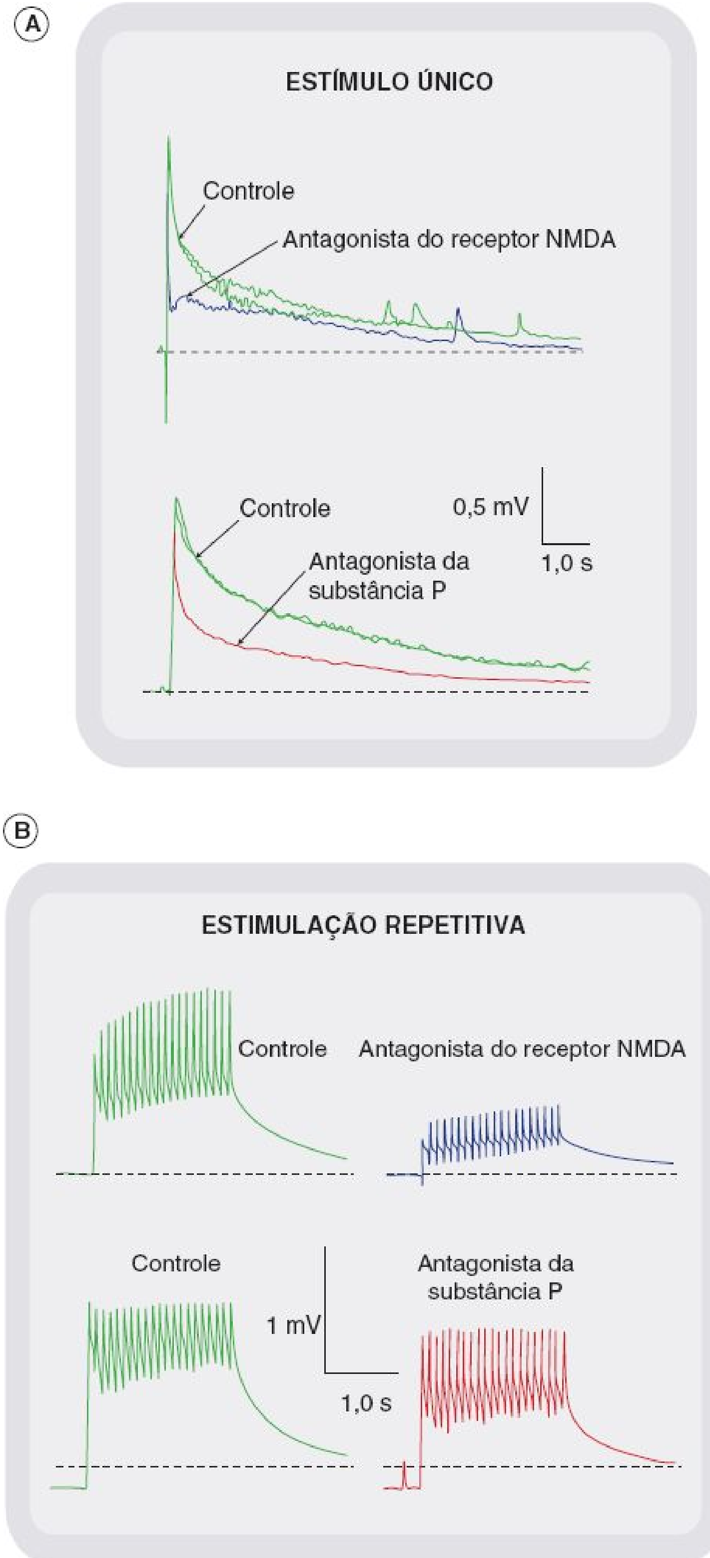


Figura 43.2 **Efeito do glutamato e de antagonistas da substância P sobre a transmissão nociceptiva na medula espinal de rato.** A pata de rato é inflamada por irradiação ultravioleta 2 dias antes do experimento, procedimento este que induz

hiperalgesia e facilitação na medula espinal. A resposta sináptica foi registrada a partir da raiz anterior em resposta à estimulação de fibras C na raiz posterior com estímulos únicos (**A**) ou estímulos repetitivos (**B**). São mostrados os efeitos do antagonista do receptor NMDA D-AP-5 (ver Capítulo 39) e do antagonista da substância P RP 67580 (seletivo para receptores de neurocinina tipo 2, NK_2). O componente lento da resposta sináptica é reduzido pelos antagonistas (**A**), assim como a expansão temporal (*wind-up*) da resposta à estimulação repetitiva (**B**). Estes efeitos são muito menos pronunciados no animal normal. Desse modo, o glutamato, atuando sobre receptores NMDA, e a substância P, atuando sobre os receptores NK_2, envolvem-se na transmissão nociceptiva, e sua contribuição aumenta em decorrência da hiperalgesia inflamatória. (Registros gentilmente fornecidos por L. Urban e S.W. Thompson.)

Figura 43.3 **Resumo dos mecanismos modulatórios na via nociceptiva**. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *BK*, bradicinina; *CGRP*, peptídio relacionado com o gene da calcitonina; *IL-1*β, interleucina *1*β; *NE*, norepinefrina; *NGF*, fator de crescimento neural; *NO*, óxido nítrico; *AINE*, anti-inflamatório não esteroide; *PG*, prostaglandina; *SP*, substância P; *TNF*-α, fator de necrose tumoral α.

A substância P e o CGRP liberados dos neurônios aferentes primários (ver Figura 43.1) também atuam na periferia, promovendo inflamação por seus efeitos sobre os vasos sanguíneos e células do sistema imune

(ver Capítulo 19). Este mecanismo, conhecido como inflamação neurogênica, amplifica e sustenta a reação inflamatória e a ativação de fibras aferentes nociceptivas que a acompanha.

A facilitação central é um componente importante da hiperalgesia patológica (p. ex., aquela associada a respostas inflamatórias). Os mediadores responsáveis pela facilitação central incluem substância P, CGRP, fator de crescimento neural (NGF; do inglês, *nerve growth factor*), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF; do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) e NO, bem como muitos outros. Por exemplo, NGF, um mediador semelhante às citocinas produzido pelos tecidos periféricos, particularmente na inflamação, atua no receptor associado às quinases (conhecido como TrkA) sobre os neurônios aferentes nociceptivos, aumentando sua excitabilidade elétrica, a quimiossensibilidade e o conteúdo de peptídios e também promovendo a formação de contatos sinápticos. O aumento da produção de NGF pode ser importante mecanismo pelo qual a transmissão nociceptiva torna-se facilitada na lesão tecidual, levando à hiperalgesia (Mantyh *et al*., 2011). Aumento da expressão genética nos neurônios sensitivos é induzido por NGF e outros mediadores inflamatórios; os genes suprarregulados incluem os genes para neuropeptídios e neuromoduladores (p. ex., CGRP, substância P e BDNF), assim como para os receptores (p. ex., potencial de receptor transitório TRPV1 e o receptor de ATP P2X) e canais de sódio, e têm o efeito global de facilitar a transmissão na primeira retransmissão sináptica no corno posterior. O BDNF liberado das terminações nervosas aferentes primárias ativa o receptor associado às quinases TrkB nos neurônios pós-sinápticos do corno dorsal que levam à fosforilação dos receptores de glutamato e da subunidade GluN1 do receptor NMDA e, portanto, à sua sensibilização, o que resulta na facilitação sináptica no corno posterior.

A excitação dos neurônios nociceptivos sensoriais depende, assim como em outros neurônios (ver Capítulo 4), de canais de sódio dependentes de voltagem. Indivíduos que expressam mutações não funcionais em $Na_v1.7$ são incapazes de vivenciar dor. A expressão e/ou

atividade de certos subtipos de canais de sódio (p. ex., canais $Na_v1.3$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ e $Na_v1.9$) está aumentada nos neurônios sensitivos em diversos estados fisiológicos de dor, e o aumento de sua atividade é a base para a sensibilização a estímulos externos que ocorrem na dor inflamatória e na hiperalgesia (para mais detalhes sobre os canais de sódio dependentes de voltagem, ver Capítulo 4). Consistente com essa hipótese é o fato de que muitos fármacos antiepilépticos e antiarrítmicos, os quais atuam por meio do bloqueio dos canais de sódio (ver Capítulos 22 e 46), também encontram aplicação como analgésicos.

Transmissro da dor para os centros superiores

Do corno posterior, os axônios ascendentes nervosos trafegam pelos tratos espinotalâmicos contralaterais e fazem sinapse com neurônios presentes principalmente nas partes anterior e medial do tálamo, a partir das quais existem outras projeções para o córtex somatossensorial. No tálamo medial em particular, muitas células respondem especificamente a estímulos nociceptivos na periferia, e as lesões nessa área causam analgesia. Estudos funcionais do cérebro por imagens em indivíduos conscientes foram realizados para localizar as regiões envolvidas no processamento da dor. Estes incluem áreas sensitivas e discriminatórias, como o córtex somatossensorial primário e secundário, tálamo e partes posteriores da ínsula, assim como áreas afetivas, áreas cognitivas, como porções anteriores da ínsula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal (Apkarian *et al*., 2013).

Controles inibityrios descendentes

As vias descendentes (Figura 43.4) controlam a transmissão de impulsos no corno posterior. Uma parte-chave deste sistema descendente é a área *cinzenta periaquedutal* (CPA) do mesencéfalo, pequena área de substância cinzenta que envolve o canal central. Em 1969, Reynolds verificou que a estimulação elétrica dessa área cerebral no rato causava analgesia suficientemente intensa para que pudesse ser realizada cirurgia abdominal sem anestesia e sem desencadear qualquer resposta acentuada. As respostas a estímulos não dolorosos não eram afetadas. A CPA recebe impulsos de muitas outras regiões cerebrais, inclusive do hipotálamo, amígdala e córtex, sendo a principal via através da qual impulsos corticais e outros atuam sobre o controle da “comporta” (*gate*) no corno posterior.

A CPA projeta-se primeiramente para o bulbo rostroventral (RVM; do inglês, *rastroventral medulla*) e, daí, através do funículo posterolateral da medula espinal, para o corno posterior. Dois transmissores importantes nesta via são a 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) e a encefalina, que atuam, diretamente ou por meio de interneurônios, inibindo a descarga de neurônios espinotalâmicos (ver Figura 43.4).

A via inibitória descendente provavelmente é local importante de ação para analgésicos opioides. CPA e SG são particularmente ricas em neurônios contendo encefalina, e os antagonistas de opioides, como a naloxona (p. 549), podem impedir a analgesia induzida pela estimulação de CPA, o que sugeriria que os peptídios opioides endógenos podem funcionar como transmissores nesse sistema. O papel fisiológico dos peptídios opioides em regular a transmissão da dor tem sido controverso, principalmente porque, sob condições normais, a naloxona tem relativamente pouco efeito sobre o limiar de dor. Sob condições patológicas, contudo, quando o estresse está presente, a naloxona causa hiperalgesia, significando que o sistema de opioides está ativo.

Os interneurônios no corno dorsal liberam GABA (ver Capítulo 39), que inibe a transmissão pelos terminais primários aferentes.

Também existe uma via noradrenérgica a partir do *locus coeruleus* (LC; ver Capítulo 40), a qual apresenta efeito inibitório semelhante sobre a transmissão no corno dorsal. Surpreendentemente, os opioides inibem esta via, em vez de ativá-la. A utilização de antidepressivos tricíclicos para o controle da dor (p. 559) provavelmente depende da potencialização dessa via.

Acredita-se que as vias purinérgicas inibitórias descendentes possam liberar adenosina nos receptores A_1 nos neurônios do corno dorsal e, dessa forma, produzir analgesia.

Analgesia placebo

A analgesia placebo é o fenômeno de sensação reduzida da dor quando o sujeito acredita ter recebido um fármaco que suprime a dor, quando na verdade nenhum fármaco foi administrado. É, com frequência, um efeito substancial que apresenta problemas nos ensaios clínicos de fármacos analgésicos. A analgesia placebo é reduzida pela administração de um antagonista de opioides como a **naloxona**, indicando que envolve a liberação de peptídios opioides endógenos. O exame de imagens do cérebro mostrou que a resposta placebo resulta de alterações na atividade neuronal no córtex pré-frontal e CPA, resultando na ativação das vias inibitórias descendentes para a medula espinal para suprimir o processo da informação da dor.

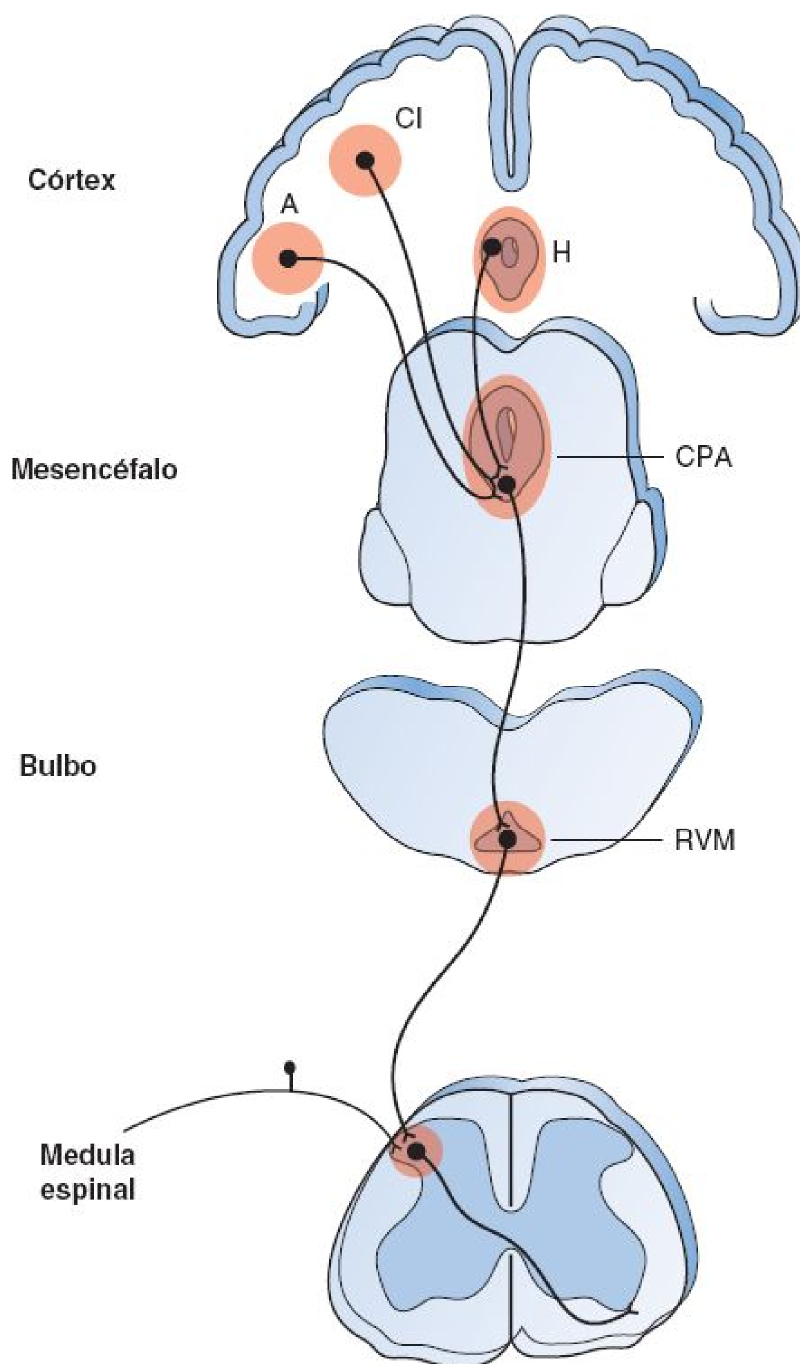


Figura 43.4 **Sistema de controle descendente da dor e locais de ação dos opioides para alívio da dor**. Os opioides induzem analgesia quando microinjetados no córtex insular (CI), amígdala (A), hipotálamo (H), região cinzenta periaquedutal (CPA) e bulbo rostroventral (RVM), assim como dentro do corno dorsal da medula espinal. A CPA recebe o estímulo dos centros superiores e é o principal centro de débito do sistema límbico. Ela se projeta para a RVM. Da RVM, as fibras inibitórias descendentes, algumas das quais contêm 5-hidroxitriptamina, se projetam para o corno dorsal da medula espinal. As *áreas sombreadas em rosa* indicam as regiões que

expressam os receptores opioides . As vias ilustradas neste diagrama encontram-se muito simplificadas. (Adaptada de Fields, H., 2001. Prog. Brain Res. 122, 245-253. Para abordagem completa das vias descendentes de modulação da dor, ver. Todd e Koerber, 2013.)

A expectativa também pode modificar a resposta quando um fármaco analgésico é administrado. Os indivíduos que receberam uma infusão intravenosa de remifentanila, um analgésico opioide, mostraram maior alívio da dor quando foram informados de que estavam recebendo o fármaco do que quando o fármaco foi administrado sem eles saberem (Bingel *et al*., 2012). Ainda mais surpreendente foi a observação de que, quando os indivíduos receberam a mesma dose de remifentanila, mas lhes foi dito que a infusão era de uma substância que iria aumentar a dor, eles não mostraram resposta analgésica ao opioide.

Modulação da transmissão de dor 

- As vias descendentes provenientes do mesencéfalo e do tronco encefálico exercem forte efeito inibitório sobre a transmissão no corno posterior. A estimulação elétrica da área cinzenta periaquedutal causa analgesia por meio deste mecanismo
- A inibição descendente é mediada principalmente pelas encefalinas, 5-hidroxitriptamina (serotonina), norepinefrina e adenosina. Os opioides promovem analgesia, em parte por ativarem essas vias descendentes, em parte por inibirem a transmissão no corno dorsal e em parte por inibirem a excitação das terminações nervosas sensitivas na periferia
- A atividade repetitiva das fibras C facilita a transmissão através do corno posterior (somação temporal – *wind-up*) por mecanismos que envolvem a ativação de receptores de NMDA e de substância P.

DOR NEUROPБTICA

Doença neurológica que afeta a via sensitiva e pode produzir dor crônica intensa – a denominada *dor neuropática* – não relacionada com qualquer lesão de tecido periférico. Isso ocorre com alterações no sistema nervoso central (SNC), como AVE e esclerose múltipla, ou com afecções associadas a lesões de nervos periféricos, como traumatismos mecânicos, neuropatia diabética ou infecção por herpes-zóster. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esse tipo de dor são pouco entendidos, embora se acredite que a atividade espontânea nos neurônios sensitivos lesados, em virtude da expressão exagerada ou de redistribuição dos canais de sódio

controlados por voltagem, seja um fator. Além disso, ocorre sensibilização central. A parte simpática do sistema nervoso também desempenha algum papel, porque os neurônios sensitivos lesados podem expressar receptores alfa-adrenérgicos e desenvolver sensibilidade à norepinefrina que, em condições normais, não possuem. Desse modo, estímulos fisiológicos que provocam respostas simpáticas podem produzir dor intensa, fenômeno descrito clinicamente como dor mediada pelo simpático. A dor neuropática responde muito pouco a analgésicos convencionais, mas pode ser aliviada por agentes antidepressivos e antiepilépticos (p. 559).

SINALIZAЗГO QUнMICA NA VIA NOCICEPTIVA

Quimiossensibilidade das terminaзxes nervosas nociceptivas

Na maioria dos casos, a estimulação das terminações nociceptivas na periferia tem origem química. O excesso de estímulos mecânicos ou térmicos obviamente pode causar dor aguda, mas a persistência de tal dor, depois de removido o estímulo, ou a dor decorrente de alterações inflamatórias ou isquêmicas nos tecidos, em geral, reflete alteração do ambiente químico dos aferentes de dor. O atual estado de conhecimentos é resumido na Figura 43.5.

■ Canais TRP | Sensaзгo tйrmica e dor

A família dos canais dos *receptores transitórios de potencial* (TRP; do inglês, *transient receptor potential*) compreende aproximadamente 27 ou mais canais iônicos estruturalmente relacionados, que servem para grande variedade de funções fisiológicas (Nilius e Szallasi, 2014). Dentro dessa família existe um grupo de canais presentes nos neurônios sensitivos que são ativados tanto por estímulos térmicos, por intermédio de uma ampla variação de temperaturas, quanto por agentes químicos (Tabela 43.1). A respeito de dor, os canais mais importantes são o TRPV1, TRPM8 e TRPA1.

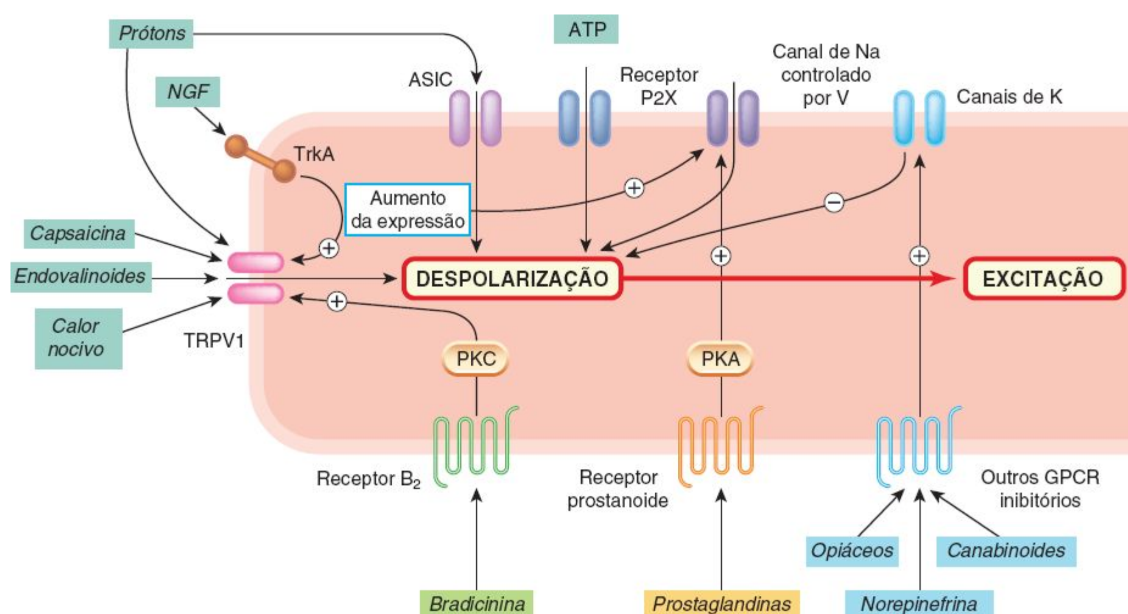


Figura 43.5 **Canais, receptores e mecanismos de transdução de terminações aferentes nociceptivas**. São mostrados somente os canais principais dos receptores. Os canais controlados por ligantes incluem os canais iônicos sensíveis a ácido (ASIC), os canais sensíveis ao ATP (receptores P2X) e o canal sensível à capsaicina (TRPV1), que também é sensível a prótons e à temperatura. São mostrados vários receptores facilitadores e inibitórios acoplados à proteína G (GPCR), os quais regulam a função dos canais por intermédio de vários sistemas de segundos mensageiros. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento neural (NGF), atuam por meio de receptores ligados a quinases (TrkA) para controlar a função dos canais iônicos e a expressão de genes. *Receptor* B_2, receptor tipo 2 da bradicinina; *PKA*, proteinoquinase A; *PKC*, proteinoquinase C.

Tabela 43.1 **Canais TRP termossensíveis expressos pelos neurônios sensitivos.**

Tipo do canal	TRPA1	TRPM8	TRPV4	TRPV3	TRPV1	TRPV2
Temperatura de ativação (°C)	< 17	8 a 28	> 27	> 33	> 43	> 52
Ativadores químicos	Icilina Óleo de Wintergreen (da planta *Gaultheria procumbens*)	Mentol Icilina Eucalipto Geraniol	4αPDD	Cânfora Mentol Eugenol	Capsaicina Prótons Anandamida Cânfora Resiniferatoxina Eugenol	Δ^9-THC

	Óleo mostarda

4aPDD, 12,13-didecanoato de 4-alfaforbol; Δ^9-*THC*, Δ^9-tetra-hidrocanabinol; *TRP*, receptor transitório de proteína.

▼ A **capsaicina**, substância encontrada nas pimentas que lhes dá sua característica picante, excita seletivamente terminações nervosas nociceptivas, causando intensa dor se injetada na pele ou aplicada a estruturas sensíveis como a córnea.[1] Seu efeito é produzido por meio da ativação de TRPV1.[2] Os agonistas, como a capsaicina, abrem o canal, que é permeável a Na^+, Ca^{2+} e outros cátions, causando despolarização e início de potenciais de ação. O grande influxo de Ca^{2+} nas terminações nervosas periféricas também resulta em liberação de peptídios (principalmente substância P e CGRP), causando intensas respostas vasculares e outras respostas fisiológicas. O influxo de Ca^{2+} pode ser suficiente para causar degeneração nervosa (ver Capítulo 41). Aplicada topicamente, a capsaicina reduz a dor neuropática e osteoartrítica por este mecanismo, mas o forte efeito irritante inicial é uma grande desvantagem.

O TRPV1 responde não somente aos agonistas semelhantes à capsaicina, mas também a outros estímulos (ver Tabela 43.1), incluindo temperaturas superiores a 42°C (o limiar para dor) e concentrações de prótons na faixa micromolar (pH 5,5 e inferior), o que também causa dor. Portanto, o receptor apresenta características "polimodais" incomuns e acredita-se que desempenhe um papel central na nocicepção. Assim como muitos outros receptores ionotrópicos, o TRPV1 é modulado pela fosforilação, e várias substâncias causadoras de dor que atuam por intermédio dos receptores acoplados à proteína G (p. ex., bradicinina) agem sensibilizando o TRPV1. Uma pesquisa por ligantes endógenos para TRPV1 revelou, surpreendentemente, que a **anandamina** (mediador lipídico previamente identificado como agonista dos receptores canabinoides; ver Capítulo 20) também é agonista de TRPV1, embora menos potente que a capsaicina. Foi descoberto que os camundongos nocaute para TRPV1 apresentam redução da responsividade ao calor nocivo e também falharam em

mostrar hiperalgesia térmica em resposta à inflamação. Esta última observação é interessante, pois se sabe que a expressão de TRPV1 aumenta na inflamação e que este pode ser o mecanismo-chave por meio do qual a hiperalgesia ocorre. Várias companhias farmacêuticas desenvolveram agonistas de TRPV1 – para atuarem como agentes dessensibilizantes – e antagonistas como analgésicos. No entanto, verificou-se que os agonistas de TRPV1 provocavam hipotermia, associada a uma ativação dos neurônios hipotalâmicos termorreguladores, e que os antagonistas de TRPV1 induziam hipertermia, consistente com uma função do TRPV1 no controle da temperatura corporal e também na nocicepção.

A TRPM8 e a TRPA1 reagem mais ao frio do que ao calor (ver Tabela 43.1). A TRPM8 é importante na hipersensibilidade ao frio, que é frequentemente uma característica da dor neuropática. A TRPA1 é ativada, em algumas situações experimentais, mediante temperaturas frias nocivas, cálcio, substâncias causadoras de dor e mediadores inflamatórios; por isso pode também ser considerada um sensor polimodal. Poderá ser importante na ação analgésica e nas ações antipiréticas do paracetamol (p. 559).

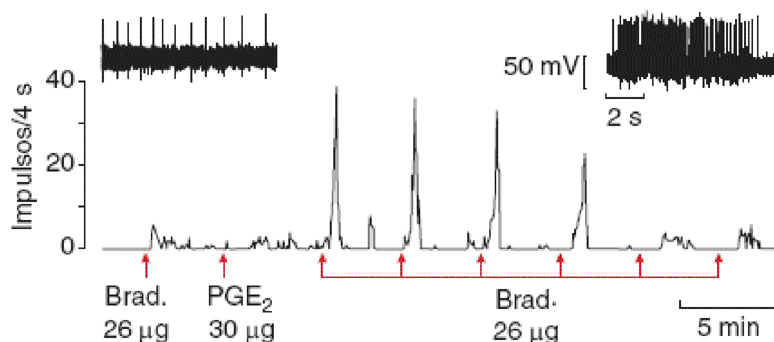


Figura 43.6 Resposta de um neurônio aferente nociceptivo à bradicinina e à prostaglandina. Os registros foram feitos de uma fibra aferente nociceptiva que inerva um músculo, e foram injetados fármacos na irrigação arterial. Registros superiores: registros de fibra única, mostrando descarga causada exclusivamente por bradicinina (Brad) (*à esquerda*) e por bradicinina após injeção de prostaglandina (*à direita*). Traçado inferior: medidor de frequência registrando descarga em fibra única, mostrando realce de longa duração de resposta à bradicinina depois de uma injeção de prostaglandina E_2 (PGE_2). A própria prostaglandina não provocou descarga. (De Mense, S., 1981. Brain Res. 225, 95.)

■ Cininas

Quando aplicadas às terminações nervosas sensoriais, a *bradicinina* e a *calidina* (ver Capítulo 19) induzem dor intensa. Esses dois peptídios muito semelhantes são produzidos no caso de lesão tecidual por meio da clivagem proteolítica das cininas ativas a partir de um precursor proteico contido no plasma. A bradicinina atua, em parte, por liberação de prostaglandinas, que aumentam fortemente a ação direta da bradicinina sobre as terminações nervosas (Figura 43.6). A bradicinina atua sobre os receptores B_2 nos neurônios nociceptivos. Os receptores B_2 são acoplados à ativação de uma isoforma específica de proteinoquinase C ($PKC^{<\epsilon}$), que fosforila TRPV1 e facilita a abertura do canal TRPV1.

▼ A bradicinina é convertida nos tecidos por remoção de um resíduo arginina terminal em *des-Arg9 bradicinina*, que atua seletivamente sobre os receptores B_1. Os receptores B_1 estão normalmente expressos em níveis muito baixos, mas sua expressão é fortemente suprarregulada em tecidos inflamados. Animais transgênicos nocaute, que não dispõem de algum dos dois tipos de receptores, mostram redução da hiperalgesia inflamatória. Foram desenvolvidos antagonistas competitivos específicos para os receptores B_1 e B_2, como o antagonista B_2 **icatibanto**, usado no tratamento do angioedema (ver Capítulo 19), mas nenhum foi ainda desenvolvido como agente analgésico.

■ Prostaglandinas

As prostaglandinas não causam dor por si sós, mas intensificam fortemente o efeito produtor de dor de outros agentes, como a 5-HT ou a bradicinina (ver Figura 43.6). As prostaglandinas das séries E e F são liberadas na inflamação (ver Capítulo 18) e também durante isquemia tecidual. Os antagonistas dos receptores EP_1 reduzem a hiperalgesia inflamatória em modelos animais. As prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas a outros agentes, em parte por inibição dos canais de potássio, e, em parte, por facilitação – por meio de reações de fosforilação do segundo mensageiro (ver Capítulo 3) – dos canais de cátion abertos por agentes nociceptivos. É de interesse o fato de que a própria bradicinina cause liberação de prostaglandinas e, desse modo, tenha poderoso efeito de "autossensibilização" sobre os aferentes nociceptivos. Outros eicosanoides, incluindo a prostaciclina, os leucotrienos e os instáveis derivados do ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) (ver Capítulo 18),

também podem ser importantes. Os efeitos analgésicos dos AINE (ver Capítulo 27) decorrem da inibição da síntese de prostaglandinas.

■ Outros mediadores periféricos

Citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e a interleucina-1β (IL-1β) (descritos em detalhe no Capítulo 27) são liberadas pelos macrófagos para ativar e sensibilizar os neurônios nociceptivos (ver Figura 43.3) e contribuir para estados álgicos persistentes.

Vários metabólitos e substâncias são liberados de células lesadas ou isquêmicas, ou de tecidos inflamados, incluindo ATP, prótons (produzidos por ácido láctico), 5-HT, histamina e K^+, muitos dos quais afetam as terminações nervosas nociceptivas.

O ATP excita as terminações nervosas nociceptivas (ver Figura 43.5) por atuação sobre os receptores $P2X_3$ homoméricos, ou sobre os receptores heteroméricos $P2X_2/P2X_3$ (ver Capítulo 17), canais iônicos operados por ligantes, que são seletivamente expressos por estes neurônios. A infrarregulação dos receptores $P2X_3$, por DNA antissenso, reduz a dor inflamatória.[3] Os antagonistas para esse receptor foram desenvolvidos como potenciais fármacos analgésicos. Em um desenvolvimento surpreendente, um antagonista de $P2X_3$, o **gefapixant** (anteriormente conhecido como AF-219), mostrou ser efetivo no tratamento da tosse refratária (ver Capítulo 29). Outros receptores P2X ($P2X_4$ e $P2X_7$) são expressos na micróglia da medula espinal; sua ativação resulta na liberação de citocinas e quimiocinas que, por sua vez, atuam nos neurônios adjacentes para promoção de hipersensibilidade. ATP e outros mediadores do tipo purina, como a adenosina, também desempenham um papel no corno posterior, e outros tipos de purinorreceptores também poderão ser acionados por analgésicos no futuro. A adenosina, na periferia, exerce efeitos duplos – ao atuar nos receptores A_1 provoca analgesia, mas, ao atuar nos receptores A_2, provoca o efeito contrário.

O pH baixo excita os neurônios aferentes nociceptivos, em parte, por abertura de canais de cátions ativados por prótons (canais iônicos ácido-sensíveis, ASIC), e, em parte, por ativação de TRPV1 (p. 547).

A 5–HT causa excitação, mas estudos com antagonistas sugerem que desempenhe, no máximo, um papel menor. A histamina também é ativa, mas causa prurido, e não dor real. Ambas as substâncias são liberadas localmente na inflamação (ver Capítulos 16 e 18).

Em resumo, as terminações nervosas nociceptivas para a dor podem ser ativadas ou sensibilizadas por uma ampla variedade de mediadores endógenos, cujos

receptores costumam estar suprarregulados ou infrarregulados sob condições fisiopatológicas.

Mecanismos de dor e nocicepção 

- A nocicepção é o mecanismo pelo qual estímulos periféricos nocivos são transmitidos ao sistema nervoso central. Dor é uma experiência subjetiva, nem sempre associada à nocicepção
- Nociceptores polimodais (NPM) são o principal tipo de neurônio sensitivo periférico que responde a estímulos nocivos. A maioria é de fibras C não mielinizadas, cujas terminações respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos
- Os estímulos químicos que atuam sobre os NPM para causar dor incluem bradicinina, prótons, ATP e vaniloides (p. ex., **capsaicina**). Os NPM são sensibilizados pelas prostaglandinas, o que explica o efeito analgésico de fármacos semelhantes ao **ácido acetilsalicílico**, particularmente na presença de inflamação
- O receptor TRPV1 responde ao calor nocivo, bem como a agonistas semelhantes à **capsaicina**
- As fibras nociceptivas terminam nas camadas superficiais do corno posterior, formando conexões sinápticas com neurônios de transmissão que se dirigem ao tálamo
- Os neurônios NPM liberam glutamato (transmissor rápido) e vários peptídios que atuam como transmissores lentos. Também são liberados peptídios perifericamente que contribuem para inflamação neurogênica
- A dor neuropática, associada à lesão dos neurônios da via nociceptiva, e não a estímulo periférico excessivo, é frequentemente componente de estados dolorosos crônicos e pode responder mal aos analgésicos opioides.

FÁRMACOS ANALGÉSICOS

FÁRMACOS OPIOIDES

O ópio é um extrato do suco da papoula *Papaver somniferum*, que contém **morfina**, o agonista de opioides prototípico, e outros alcaloides relacionados. Vem sendo usado com finalidades sociais e medicinais há milhares de anos como agente promotor de euforia, analgesia e para evitar a diarreia. Foi introduzido na Grã-

Bretanha no final do século XVII; em geral, é administrado por via oral como "tintura de láudano", cuja dependência adquiriu certo selo social durante os 200 anos seguintes. A situação mudou quando foram inventadas a seringa hipodérmica e a agulha em meados do século XIX, e a dependência de opioides começou a assumir significado mais assustador (ver Capítulo 50).

A história da pesquisa sobre opioides é apresentada por Corbett *et al*. (2006).

Aspectos quнmicos

A estrutura da morfina (Figura 43.7) foi determinada em 1902 e, desde então, muitos compostos semissintéticos (alguns produzidos por modificação química da morfina) e opioides totalmente sintéticos foram aprimorados na tentativa de desenvolver melhores fármacos analgésicos sem os efeitos acessórios indesejados da morfina.

A morfina é um derivado fenantrênico com dois anéis planares e duas estruturas alifáticas em anel, que ocupam um plano aproximadamente em ângulo reto com o restante da molécula (ver Figura 43.7). As partes mais importantes da molécula para a atividade opioide são os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico que está ligado ao átomo de nitrogênio por intermédio de dois átomos de carbono. Têm sido produzidas variantes da molécula da morfina por substituição em um ou ambos os grupamentos hidroxila (p. ex., **diamorfina**[4] 3,6-diacetilmorfina, **codeína** 3-metoximorfina e **oxicodona**). A **petidina** e a **fentanila** representam mudanças mais drásticas à estrutura básica da morfina, enquanto a **metadona** e os novos analgésicos opioides, **oliceridina** e **PZM21**, têm pouca relação química óbvia com a morfina. A troca de um substituinte volumoso no átomo de nitrogênio da morfina introduz a atividade antagonista na molécula (p. ex., **naloxona**).

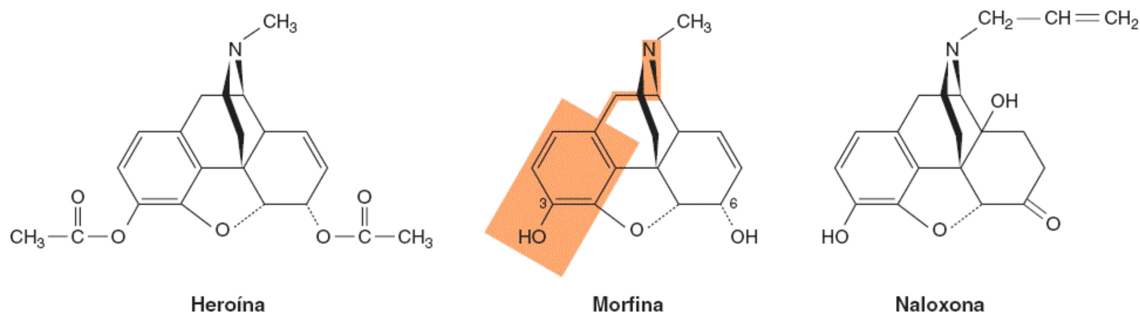


Figura 43.7 **Estruturas químicas da morfina e fármacos relacionados**. A área realçada indica a parte da molécula da morfina que é estruturalmente semelhante à tirosina, o aminoácido N-terminal nas endorfinas. Os átomos de carbono 3 e 6 na estrutura da morfina estão assinalados. A diamorfina (heroína) é a 3,6-diacetilmorfina

e a morfina é metabolizada pela adição de um grupamento glicuronídeo, tanto na posição 3 quanto na posição 6.

Receptores opioides

A proposta de que os opioides induzem analgesia e seus outros efeitos por meio da interação com receptores específicos surgiu pela primeira vez nos anos 1950, e tinha como base os requisitos estruturais e estereoquímicos específicos e essenciais para essa atividade. Entretanto, somente com o desenvolvimento de moléculas com atividade antagonista (p. ex., a naloxona) que a noção de um receptor específico foi aceita. Martin *et al*. forneceram, então, a evidência farmacológica para múltiplos tipos de receptores opioides. Eles propuseram três tipos de receptor, denominados , e .[5] Posteriormente, no início dos anos 1970, foi utilizada a ligação de radioligantes (ver Capítulo 2) para demonstrar a presença dos receptores no cérebro.

Por que existem receptores específicos no cérebro para morfina, um fármaco que está presente na papoula? Hughes e Kosterlitz pensaram que deve haver uma substância endógena ou substâncias no cérebro que ativam esses receptores.[6] Em 1975, eles descreveram o isolamento e a caracterização dos primeiros ligantes endógenos, as *encefalinas*. Atualmente, sabemos que as encefalinas são somente dois dos membros de uma grande família de peptídios opioides endógenos conhecidos coletivamente como *endorfinas*, todas com um resíduo de tirosina no N-terminal. A estrutura química da tirosina inclui um grupamento amina separado do anel fenólico por dois átomos de carbono. Essa mesma estrutura (fenol-2 átomos de carbono-amina) também é encontrada na estrutura da morfina (Figura 43.7). Provavelmente é apenas sorte (boa ou má, dependendo do ponto de vista de cada um) que a papoula opiácea sintetize uma molécula alcaloide semirrígida, a morfina, sendo que uma parte se assemelha estruturalmente ao resíduo de tirosina nos peptídios opioides endógenos.

Analgésicos opioides 

- Terminologia:
  - *Opioide:* qualquer substância, endógena ou sintética, que produza efeitos semelhantes aos da **morfina** e que sejam bloqueados por antagonistas como a **naloxona**
  - *Opiáceos:* compostos como a **morfina** e a **codeína** que são encontrados na papoula
  - *Analgésicos narcóticos:* termo antigo para opioides; o termo *narcótico* refere-se à capacidade de induzir o sono. Infelizmente, esse termo foi subsequentemente sequestrado e inadequadamente utilizado por alguns para se referir aos fármacos com potencial abusivo (ver Capítulo 50)
- Os agonistas estruturalmente relacionados mais importantes incluem **diamorfina**, **oxicodona** e **codeína**
- Análogos sintéticos incluem **petidina**, **fentanila**, **metadona**, **buprenorfina**
- Os analgésicos opioides podem ser administrados por via oral, parenteral ou intratecal, para produzir analgesia.

No seguimento da descoberta das encefalinas, estudos farmacológicos e sobre ligação de ligantes revelaram outro receptor, δ, e os três tipos conhecidos de receptores (, δ e) foram clonados. Mais tarde, outro receptor opioide (ORL_1) que apresenta acentuado grau de homologia na sequência (> 60%) com os receptores opioides , δ e foi identificado, utilizando-se técnicas de clonagem, embora o antagonista naloxona não se ligue a esse novo receptor. A terminologia utilizada para os receptores opioides passou por diversas revisões ao longo dos anos; neste capítulo, utilizaremos a terminologia clássica. Os quatro receptores de opioides, , δ, e NOP (originalmente referido como o receptor tipo opioide 1 ou ORL_1) são todos receptores ligados à proteína G (ver Capítulo 3).[7] Os principais efeitos comportamentais resultantes de suas ativações encontram-se resumidos na Tabela 43.2. A interação de diferentes peptídios opioides endógenos com os diferentes tipos de receptores encontra-se na Tabela 43.3. Alguns agentes que são usados como ferramentas experimentais para distinguir os diferentes tipos de receptores também são mostrados.

O desenvolvimento de cepas de camundongos transgênicos sem três dos receptores opioides revelou que os principais efeitos farmacológicos da morfina,

incluindo a analgesia, são mediados pelo receptor .

Os quatro receptores opioides, aparentemente, formam conjuntos de receptores tanto homoméricos quanto heteroméricos (ver Capítulo 3). Os receptores opioides são, de fato, bastante promíscuos e podem formar heterômeros com receptores não opioides. Foi demonstrado que a heterodimerização entre receptores opioides resulta em características farmacológicas diferentes das observadas nos receptores monoméricos e pode explicar alguns dos subtipos de cada receptor que foram propostos (Fujita *et al*., 2014). Outro nível de complexidade pode refletir *vieses* (ver Capítulo 3) por meio dos quais diferentes ligantes que atuam no mesmo receptor opioide podem provocar diferentes respostas celulares e distribuição diferencial dos receptores (Kelly, 2013).[8]

Mecanismo de a3ro dos opioides

Provavelmente, os opioides têm sido estudados mais intensamente que qualquer outro grupo de fármacos, no esforço de compreender seus efeitos poderosos em termos moleculares, celular e fisiológicos e usar esses conhecimentos para desenvolver novos fármacos que se tornem analgésicos com vantagens significativas sobre a morfina. Ainda assim, a morfina – descrita por Osler como “o próprio medicamento de Deus” – continua a ser o padrão contra o qual os novos analgésicos são ensaiados.

■ A3xes celulares

Os quatro tipos de receptores opioides pertencem à família de receptores acoplados à proteína G_i/G_o, portanto, os opioides exercem efeitos poderosos sobre os canais iônicos presentes na membrana neuronal por intermédio do acoplamento direto da proteína G ao canal. Os opioides promovem a abertura dos canais de potássio (ver Capítulo 4) e inibem a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem. Esses efeitos de membrana reduzem a excitabilidade neuronal (porque o aumento da condutância de K^+ causa hiperpolarização da membrana, fazendo que seja menos provável que a célula dispare potenciais de ação) e reduzem a liberação de transmissores (pela inibição da entrada de Ca^{2+}). O efeito global, portanto, é inibitório no nível celular, porém os opioides aumentam a atividade em algumas vias neuronais (ver p. 545, Figura 43.4). Eles causam excitação dos neurônios de projeção por supressão da atividade de interneurônios inibitórios, o que tonicamente inibe os neurônios de projeção (ver Capítulo 38, Figura 38.2).

Tabela 43.2 Efeitos funcionais associados aos principais tipos de receptores opioides.

Receptor	μ	δ	κ	NOP
Analgesia				
Supraespinal	+++	—?	—	Antiopioide[a]
Espinal	++	++	+	++
Periférica	++	—	++	—
Depressão respiratória	+++	++	—	—
Constrição da pupila	++	—	+	—
Redução da mobilidade gastrintestinal	++	++	+	—
Euforia	+++	—	—	—
Disforia e alucinações	—	—	+++	—
Sedação	++	—	++	—
Catatonia	—	—	—	++
Dependência física	+++	—	—	—

[a]Inicialmente, acreditava-se que os agonistas do receptor NOP produzissem nocicepção ou hiperalgesia, porém, mais tarde, foi mostrado que eles revertem os efeitos analgésicos supraespinais dos agonistas endógenos ou exógenos do receptor μ.

No nível bioquímico, os quatro tipos de receptores inibem a adenilato ciclase e levam à ativação da MAP quinase (ERK; ver Capítulo 3). Essas respostas celulares provavelmente são importantes na mediação das alterações adaptativas a longo prazo que ocorrem em resposta à ativação prolongada do receptor e que, para os receptores , podem ser responsáveis pelo fenômeno de dependência física (ver Capítulo 50).

No nível celular, contudo, todos tipos de receptores opioides medeiam efeitos muito semelhantes. É a sua distribuição anatomicamente heterogênea pelo SNC que

dá origem às diferentes respostas que ocorrem com os agonistas seletivos para cada tipo de receptor.

Locais de ação dos opioides para produção de analgesia

Os receptores de opioides distribuem-se amplamente no cérebro e na medula espinal. Os opioides são eficazes como analgésicos se injetados em doses mínimas dentro de um número de núcleos cerebrais específicos (como córtex insular, amígdala, hipotálamo, região CPA e RMV), assim como dentro do corno posterior da medula espinal (ver Figura 43.4). Existem evidências que sugerem que a analgesia supraespinal dos opioides envolva a liberação de peptídios opioides endógenos, tanto dos locais supraespinais quanto dos espinais, e que, no nível espinal, existe também um componente da analgesia que é resultado da liberação de serotonina (5-HT) das fibras inibitórias descendentes. A interrupção cirúrgica da via descendente, a partir da RMV até a medula espinal, reduz a analgesia induzida pela morfina que foi administrada sistemicamente ou microinjetada dentro dos pontos supraespinais, implicando o fato de que a combinação dos efeitos dos pontos supraespinais e espinais contribui para a resposta analgésica.

Tabela 43.3 **Fármacos receptor-seletivos para os peptídios opioides endógenos.**

	μ	δ	κ	NOP
Peptídios endógenos				
β-endorfina	+++	+++	+	—
Leuencefalina	(++)	+++	+	—
Metencefalina	++	+++	+	—
Dinorfina	+	+	+++	—
Orfanina FQ/noniceptina[a]	—	—	—	+++
Ferramentas de pesquisa				
Agonistas				
	+++	—	—	—

DAMGO[b]				
DPDPE[b]	—	++	—	—
Enadolina	—	—	+++	—
Ro64-6198	—	—	—	+++
Antagonistas				
CTOP[b]	+++	—	—	—
Naltrindol	—	+++	+	—
Nor-binaltorfimina	+	+	+++	—
SB 612111	—	—	—	+++

Nota: + representa atividade agonista ou antagonista; entre parênteses, são agonistas parciais; – representa ausência de atividade ou atividade fraca. [a]O ligante endógeno para o receptor NOP é descrito na literatura tanto como orfanina quanto como nociceptina. [b]DAMGO, DPDPE e CTOP são peptídios sintéticos.

No nível espinal, a morfina inibe a transmissão de impulsos nociceptivos através do corno posterior e suprime os reflexos espinais nociceptivos, mesmo nos pacientes com transecção da medula espinal. Pode atuar de forma pré-sináptica para inibir a liberação de diferentes neurotransmissores das terminações aferentes primárias nos neurônios do corno posterior, assim como atuar de forma pós-sináptica para reduzir a excitabilidade dos neurônios no corno dorsal.

Também há evidências (Sawynok, 2003) de que os opioides inibam a descarga de terminações aferentes nociceptivas na periferia, particularmente sob condições de inflamação, nas quais aumenta a expressão dos receptores de opioides pelos neurônios sensitivos. A injeção de morfina no joelho, após cirurgia dessa articulação, promove analgesia eficaz, solapando a crença antiga de que a analgesia por opioides seja um fenômeno exclusivamente central.

A3xes farmacolygicas

A morfina é típica de muitos opioides analgésicos e será tomada como composto de referência. Seus efeitos são mediados predominantemente por receptores .

Os efeitos mais importantes da morfina ocorrem no SNC e no trato gastrintestinal, embora tenham sido descritos inúmeros efeitos de significância

menor sobre muitos outros sistemas.

Receptores de opioides 

- Os receptores são responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opioides e por alguns dos principais efeitos adversos (p. ex., depressão respiratória, constipação intestinal, euforia, sedação e dependência)
- A ativação dos receptores δ resulta em analgesia, mas também pode ser pró-convulsivante
- Os receptores contribuem para a analgesia em nível espinal e podem causar sedação, disforia e alucinações. Alguns analgésicos são mistura de agonistas /antagonistas
- Os receptores NOP também são membros da família de receptores opioides. A ativação resulta em efeito antiopioide (supraespinal), analgesia (espinal), imobilidade e dificuldade de aprendizagem
- Os receptores não são receptores de opioides verdadeiros, mas são o local de alguns fármacos psicotomiméticos, com os quais alguns opioides também interagem
- Todos os receptores opioides são ligados por intermédio de proteínas G_i/G_0 e, portanto, abrem os canais de potássio (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de cálcio (inibem a liberação do transmissor). Além disso, eles inibem a adenilato ciclase e ativam a via das MAP quinases (EKR)
- Os heterômeros funcionais, formados pela combinação de diferentes tipos de receptores opioides ou com outros tipos de receptor acoplado à proteína G, podem ocorrer e dar origem a uma futura diversidade farmacológica.

■ Efeitos sobre o sistema nervoso central

Analgesia

A morfina e outros opioides são altamente efetivos na maior parte dos tipos de dor aguda, como na dor de "fim de vida" resultante do câncer. Eles são menos eficazes no tratamento da dor neuropática e em outros estados de dor crônica.

Hiperalgesia

Tanto em estudos em animais quanto em pacientes que receberam opioides para alívio da dor, a exposição prolongada aos opioides pode paradoxalmente induzir o estado de hiperalgesia, no qual pode ocorrer sensação de dor ou alodinia (Lee *et al*., 2011). Isso pode aparecer na forma de redução da resposta analgésica a uma determinada dose de opioides, porém não deve ser confundido com tolerância, que é a redução da responsividade decorrente, em grande parte, da dessensibilização do receptor (p. 553), e ocorre com outros efeitos induzidos por opioides como euforia e, a um menor nível, depressão respiratória. A hiperalgesia parece ter componentes periféricos, espinais e supraespinais. Em nível neuronal, foi proposto que um conjunto de mediadores e mecanismos contribui para esse fenômeno (Roeckel *et al*., 2016). Estes incluem ativação dos receptores NO, PKC e NMDA. Além disso, a expressão do receptor $P2X_4$ na micróglia é aumentada, resultando em uma liberação de BDNF na via de sinalização TrkB e em uma infrarregulação do cotransportador de K^+/Cl^- KCC2. Nos ratos em que o BDNF foi suprimido da micróglia para que a hiperalgesia por morfina não ocorresse, a tolerância e a antinocicepção não foram afetadas. A hiperalgesia induzida por opioides pode ser reduzida com a utilização da cetamina (um antagonista do NMDA), propofol (um anestésico intravenoso), um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, e com inibidores da COX-2. A mudança para outro opioide também pode reduzir a hiperalgesia; neste caso, a metadona pode ser uma boa escolha, visto que é um antagonista fraco do receptor NMDA.

Euforia

A morfina causa uma potente sensação de contentamento e bem-estar (ver Capítulo 50). Isso pode contribuir para seu efeito analgésico. Se a morfina ou a diamorfina (heroína) forem administradas por via intravenosa, o resultado será um "ímpeto súbito" que se assemelha a um "orgasmo abdominal". A euforia produzida pela morfina depende consideravelmente das circunstâncias. Nos pacientes angustiados, é pronunciada, mas nos pacientes acostumados à dor crônica, a morfina causa analgesia com pouca ou nenhuma euforia. Alguns pacientes relatam agitação, e não euforia, sob tais circunstâncias.

A euforia é mediada pelos receptores , enquanto a ativação dos receptores produz disforia e alucinações (ver Tabela 43.2). Desse modo, diferentes opioides variam muito no grau de euforia que produzem. Isso não ocorre com a codeína em grau acentuado. Existem evidências de que os antagonistas no receptor apresentam propriedades antidepressivas, o que pode indicar que exista a probabilidade de ocorrer, na depressão, a liberação de agonistas endógenos.

Depressão respiratória

A depressão respiratória, resultando em aumento da P”CO_2 arterial, ocorre com uma dose normal analgésica de morfina ou compostos relacionados, embora em pacientes com dor grave o grau de depressão respiratória produzido possa ser menor do que o antecipado. A depressão respiratória é mediada por receptores . O efeito depressor está associado à diminuição da sensibilidade do centro respiratório à P”CO_2 arterial e à inibição da geração do ritmo respiratório. As alterações na P”CO_2 são detectadas por neurônios quimiossensíveis no tronco encefálico e no núcleo bulbar. O aumento do CO_2 arterial (hipercapnia), portanto, normalmente resulta em aumento compensatório na taxa de ventilação (V_E) por minuto. Em algumas das regiões quimiossensíveis, os opioides exercem efeito depressivo na resposta hipercápnica, o que leva ao aumento da V_E não ser suficiente para contrabalançar o aumento de CO_2. Os movimentos respiratórios são originados da atividade de um gerador de ritmo (*complexo pré-Bötzinger*) dentro da coluna respiratória ventral do bulbo. Os receptores dos opioides estão localizados nessa região, e a injeção local de agonistas de opioides reduz a frequência respiratória.

A depressão respiratória pelos opioides não é acompanhada por depressão dos centros bulbares que controlam a função cardiovascular (diferentemente da ação dos anestésicos gerais e outros depressores do SNC). Isso significa que a depressão respiratória produzida pelos opioides é muito mais tolerada que um grau semelhante de depressão causado por, digamos, um barbitúrico. Não obstante, a depressão respiratória é um efeito adverso perigoso desses fármacos e, diferentemente daquele causado por depressores gerais do SNC, ocorre em doses terapêuticas, sendo a causa mais comum de óbito na intoxicação aguda por opioides.

Depressão do reflexo da tosse

A supressão da tosse (efeito antitosse; ver Capítulo 29), surpreendentemente, não se relaciona estreitamente com as ações analgésicas e depressoras dos opioides, e seu mecanismo no nível dos receptores não está claro. Em geral, aumentar a substituição no grupo hidroxila fenólico da morfina aumenta a atividade antitussígena em relação à atividade analgésica. A **codeína** e a **folcodina** suprimem a tosse em doses subanalgésicas, porém causam constipação intestinal como efeito adverso.

▼ O **dextrometorfano**, o isômero dextro do analgésico opioide **levorfanol**, suprime a tosse, mas tem muito baixa afinidade pelos receptores de opioides, e a sua ação de supressão da tosse, ao contrário da dos opioides, não é antagonizada pela naloxona. É um antagonista não competitivo do receptor NMDA – isso pode explicar o porquê de,

em altas doses, invocar efeitos do SNC semelhantes aos da cetamina e poder ser alvo de uso abusivo – e tem ações putativas nos receptores . Acredita-se que funcione em diferentes locais no tronco encefálico e no bulbo para suprimir a tosse. Além da sua ação antitussígena, o dextrometorfano é neuroprotetor (ver Capítulo 41) e apresenta ação analgésica sobre a dor neuropática.

Náuseas e vômitos

Ocorrem náuseas e vômitos em até 40% dos pacientes a quem se administra morfina, e não parecem ser efeitos separáveis do efeito analgésico entre uma variedade de analgésicos opioides. O local de ação é a *área postrema* (zona quimiorreceptora do gatilho), região do bulbo em que muitos tipos de estímulos químicos podem iniciar vômitos (ver Capítulo 31).[9] Náuseas e vômitos após a injeção de morfina geralmente são transitórios e desaparecem com a repetição da administração, embora, em alguns indivíduos, persistam e possam limitar a adesão do paciente.

Constrição pupilar

A constrição pupilar (miose) é causada por estimulação do núcleo do nervo oculomotor mediada pelos receptores e . Pupilas puntiformes são características importantes para diagnóstico na intoxicação por opioides,[10] porque a maioria das outras causas de coma e depressão respiratória produz dilatação pupilar. A tolerância não se desenvolve para constrição pupilar induzida pelos opioides e, portanto, pode ser observada em usuários de drogas ilícitas dependentes de opioides que estejam utilizando opioide por tempo considerável.

■ Efeitos no trato gastrintestinal

Os opioides aumentam o tônus e reduzem a motilidade em muitas partes do sistema gastrintestinal, resultando em constipação intestinal, que pode ser grave e problemática para o paciente.[11] O atraso resultante no esvaziamento gástrico pode consideravelmente retardar a absorção de outros fármacos. A pressão no trato biliar aumenta em virtude da contração da bexiga e da constrição do esfíncter biliar. Os opioides devem ser evitados em pacientes que sofrem de cólicas biliares devido a cálculos, nos quais a dor pode ser aumentada em vez de aliviada. O aumento na pressão intrabiliar pode causar elevação transitória da concentração de amilase e lipase no plasma.

É provável que a ação da morfina no músculo visceral liso seja mediada principalmente pelo plexo nervoso intramural, pois o aumento no tônus é reduzido ou abolido pela atropina. Também é parcialmente mediada pela ação central, pois a injeção intracerebroventricular de morfina inibe os movimentos propulsivos gastrintestinais. O **brometo de metilnaltrexona** (ver Capítulo 9), o **alvimopan** e o **naloxegol** são opioides antagonistas que não ultrapassam a barreira hematencefálica, tendo sido desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos periféricos dos opioides, como a constipação intestinal, sem reduzir significativamente a analgesia ou precipitar a retirada em indivíduos dependentes.

■ Outras aзxes dos opioides

A morfina libera histamina dos mastócitos por meio de ação não relacionada com os receptores opioides. A petidina e a fentanila não produzem esse efeito. A liberação de histamina pode causar efeitos locais, como urticária e prurido no local da injeção, ou efeitos sistêmicos, denominados broncoconstrição e hipotensão.

A hipotensão e a bradicardia ocorrem com doses elevadas da maioria dos opioides, devido à ação sobre o bulbo. Com a morfina e fármacos similares, a liberação de histamina pode contribuir para a hipotensão.

Os efeitos no músculo liso, exceto nos tratos gastrintestinal e brônquico, são leves, embora possam ocorrer espasmos uterinos, da bexiga e dos ureteres. Os opioides exercem efeitos imunossupressores complexos, que podem ser importantes, como ligação entre o sistema nervoso e a função imunológica. O significado farmacológico disso ainda não está claro, mas há evidências, em humanos, de que o sistema imunológico seja deprimido por uso abusivo dos opioides por longo tempo e que, em toxicodependentes com AIDS, o uso de opioides possa agravar a deficiência imunitária.

Tolerвncia e dependкncia

A *tolerância* às muitas ações dos opioides (*i. e.*, aumento da dose necessária para produzir dado efeito farmacológico) desenvolve-se em alguns dias, com administrações repetitivas. Existe controvérsia em relação a quando se desenvolve a tolerância significativa para os efeitos analgésicos da morfina, especialmente em casos de pacientes em cuidados paliativos, com dor grave causada por câncer (McQuay, 1999; Ballantyne e Mao, 2003). A rotatividade de fármaco (mudança de um opioide para outro) é frequentemente utilizada na clínica para superar a perda da eficácia. Na medida em que a tolerância provavelmente depende do nível de ocupação do receptor, o grau de tolerância observado pode refletir o acesso à

resposta (p. ex., analgesia *versus* depressão respiratória), a eficácia intrínseca do fármaco e a dose que está sendo administrada (Hayhurst e Durieux, 2016).

A *dependência física* refere-se a um determinado estado em que a retirada do fármaco causa efeitos fisiológicos adversos, ou seja, a síndrome de abstinência.

Os diferentes mecanismos adaptativos celulares são responsáveis por tolerância e dependência (Williams *et al*., 2013; ver Capítulos 2 e 50). Tais fenômenos ocorrem, em certo grau, sempre que os opioides são administrados por mais que alguns dias. Não podem ser confundidos com vício (ver Capítulo 50), no qual a dependência física é muito mais pronunciada e a dependência psicológica (ou "desejo compulsivo") é a força principal.

■ Tolerвncia

Em experimentos em animais, a tolerância pode ser detectada mesmo com uma única dose de morfina. A tolerância estende-se à maioria dos efeitos farmacológicos da morfina, incluindo analgesia, êmese, euforia e depressão respiratória, mas afeta muito menos as ações constipantes e constritora da pupila. Portanto, os dependentes podem tomar dose 50 vezes acima da dose analgésica normal de morfina, com depressão respiratória relativamente pequena, mas acentuadas constipação intestinal e constrição pupilar.

Ações da morfina 

- Os principais efeitos farmacológicos são:
  - Analgesia
  - Euforia e sedação
  - Depressão respiratória
  - Supressão da tosse
  - Náuseas e vômitos
  - Constrição pupilar (miose)
  - Redução da motilidade gástrica, levando à constipação intestinal
  - Liberação de histamina, causando coceira, constrição brônquica e hipotensão
- Os efeitos adversos mais problemáticos são náuseas e vômitos, constipação intestinal e depressão respiratória
- A superdosagem aguda com a **morfina** produz coma e depressão respiratória
- A **diamorfina** (heroína) apresenta-se inativa nos receptores opioides, mas é rapidamente metabolizada no cérebro em 6-acetilmorfina e **morfina**
- A **codeína** também é convertida em **morfina** por intermédio do metabolismo hepático, porém mais lentamente.

Os mecanismos celulares responsáveis pela tolerância são discutidos no Capítulo 2. A tolerância é resultado, em parte, da dessensibilização dos receptores (*i. e.*, no nível do alvo do fármaco) e, em parte, devido às alterações adaptativas em níveis celular, sináptico e de rede (Williams *et al*., 2013). A tolerância é fenômeno geral dos ligantes de receptores de opioides, independentemente do tipo de receptor sobre o qual atuem. Ocorre tolerância cruzada entre fármacos que atuam no mesmo receptor, mas não entre opioides que atuam sobre diferentes receptores. Em ambientes clínicos, a dose de opioide necessária para alívio efetivo da dor pode aumentar em decorrência do desenvolvimento de tolerância, mas não constitui grande problema.

■ Dependκncia fнsica

A dependência física caracteriza-se por síndrome de abstinência nítida. Em animais de experimentação (como os ratos), a retirada abrupta de morfina depois da

administração repetitiva por alguns dias, ou a administração de um antagonista como a naloxona, causa aumento da irritabilidade, perda de peso, diarreia e vários padrões anômalos de comportamento, como estremecimentos do corpo (fibrilações musculares), contorções, saltos e sinais de agressividade. Essas reações diminuem depois de alguns dias, mas a irritabilidade anômala e a agressividade persistem por muitas semanas. Os sinais de dependência física serão muito menos intensos se a retirada do opioide for gradual. O ser humano costuma experimentar a síndrome de abstinência quando os opioides são retirados após serem usados para alívio da dor durante dias ou semanas, com sintomas de agitação, coriza, diarreia, tremores e piloereção.[12]

Têm sido descritas muitas alterações fisiológicas com relação à síndrome de abstinência. Por exemplo, ocorre hiperexcitabilidade reflexa espinal em animais dependentes de morfina e pode ser produzida pela administração intratecal ou sistêmica crônica de morfina. As vias noradrenérgicas que saem do LC (ver Capítulo 40) também podem desempenhar papel importante na causa da síndrome de abstinência. A taxa de disparo dos neurônios LC é reduzida pelos opioides e aumentada durante a síndrome da abstinência. O agonista dos α_2-adrenorreceptores **lofexidina** (ver Capítulo 15) pode ser usado para aliviar os sintomas de privação. Em modelos animais e também em humanos, a síndrome de abstinência também pode ser reduzida quando são administrados antagonistas dos receptores NMDA (p. ex., cetamina).

Tolerância e dependência 

- A tolerância desenvolve-se rapidamente
- O mecanismo de tolerância envolve a dessensibilização do receptor. Não é de origem farmacocinética
- A dependência compreende dois componentes:
  - Dependencia fisica, associada a sindrome de abstinencia e perdurando por alguns dias
  - Dependencia psicologica, associada ao desejo e podendo permanecer por meses ou ate anos, raramente ocorrendo em pacientes que estejam utilizando os opioides como analgesicos
- A dependência física, caracterizada pela síndrome da abstinência na interrupção de administração do fármaco, ocorre com os agonistas dos receptores
- A síndrome de abstinência é precipitada pelos antagonistas dos receptores
- Os agonistas do receptor de ação longa, como a **metadona** e a **buprenorfina**, podem ser utilizados para aliviar os sintomas da síndrome de abstinência
- Alguns analgésicos opioides, como **codeína, buprenorfina** e **tramadol**, têm muito menos probabilidade de causar dependência física ou psicológica.

Aspectos farmacocinéticos

A Tabela 43.4 resume as propriedades farmacocinéticas dos principais analgésicos opioides. A absorção de congêneres da morfina por via oral é variável. A própria morfina é absorvida lenta e erraticamente, sendo comumente administrada por via intravenosa para tratar dor aguda intensa; a morfina por via oral, contudo, costuma ser usada para tratar a dor crônica, e existem preparações de liberação lenta para aumentar sua duração de ação. A oxicodona encontra-se amplamente disponível em preparação oral de liberação lenta. A codeína é bem absorvida e, habitualmente, administrada por via oral. A maioria dos fármacos semelhantes à morfina passa por considerável metabolismo de primeira passagem, e, portanto, eles são muito menos potentes quando usados por via oral, e não injetados.

A meia-vida plasmática da maioria dos análogos da morfina é de 3 a 6 horas. O metabolismo hepático é a principal modalidade de inativação, geralmente por conjugação com glicuronídeo. Isso ocorre nos grupos 3 e 6-OH (ver Figura 43.7), e

estes glicuronídeos constituem fração considerável do fármaco na corrente sanguínea. Alega-se que a morfina-6-glicuronídeo seja mais ativa como analgésico que a própria morfina, e contribua pelo efeito farmacológico. Argumenta-se que a morfina-3-glicuronídeo antagoniza o efeito analgésico da morfina, mas não se tem certeza sobre a significância desse achado experimental, visto que esse metabólito apresenta pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores opioides. Os glicuronídeos de morfina são eliminados na urina, de modo que a dose precisa ser reduzida em casos de insuficiência renal. Os glicuronídeos também alcançam o intestino por intermédio de eliminação biliar, sendo lá hidrolisados, e a maior parte da morfina é reabsorvida (circulação êntero-hepática). Em razão da baixa capacidade de conjugação dos recém-nascidos, fármacos semelhantes à morfina têm duração de ação muito mais longa; como até mesmo pequeno grau de depressão respiratória pode ser arriscado, os congêneres da morfina não devem ser usados no período neonatal nem usados como analgésicos durante o parto. A petidina (p. 557) é a alternativa mais segura para tal finalidade.

Os análogos que não possuem grupo hidroxila livre na posição 3 (*i. e.*, diamorfina, codeína) são convertidos em morfina, o que influencia toda ou parte da sua atividade farmacológica. No caso da heroína, a conversão ocorre rapidamente no cérebro, mas, no caso da codeína, o efeito é mais lento e ocorre por metabolismo no fígado. A morfina produz analgesia muito eficaz quando administrada por via intratecal e é usada desse modo pelos anestesiologistas; a vantagem disso é que os efeitos sedativos e depressores respiratórios se reduzem, embora não sejam completamente evitados. A **remifentanila** é rapidamente hidrolisada e eliminada com meia-vida de 3 a 4 minutos. A vantagem é que, quando administrada por infusão intravenosa, durante anestesia geral, o nível do fármaco pode ser manipulado rapidamente quando necessário (ver Capítulo 11 para uma descrição de como, para infusão intravenosa, tanto a taxa de elevação quanto a de redução da concentração plasmática são determinadas pela meia-vida de eliminação).

Na dor pós-operatória e naquela associada ao câncer, os opioides são muitas vezes administrados "conforme a demanda" (analgesia controlada pelo paciente). Os pacientes recebem uma bomba de infusão que eles controlam, sendo a taxa máxima possível de administração limitada para evitar toxicidade aguda. Os pacientes mostram pouca tendência a usar doses excessivamente elevadas e tornar-se dependentes; em vez disso, a dose é ajustada para oferecer analgesia sem sedação excessiva e é reduzida à medida que a dor vai desaparecendo. Estando no controle de sua própria analgesia, a ansiedade e o estresse dos pacientes são reduzidos, e o consumo do analgésico, na verdade, tende a reduzir-se. Na dor crônica, os pacientes geralmente experimentam aumento súbito e agudo no nível de dor. Isso é referido como limiar de dor. Para combater isso, existe necessidade terapêutica de que se

possa ser capaz de aumentar rapidamente a quantidade de opioides que estão sendo administrados. Essa necessidade levou ao desenvolvimento de adesivos transdérmicos sensíveis ao toque, que contêm potentes opioides, como a fentanila, que rapidamente liberam o fármaco na corrente sanguínea. Pastilhas e uma espécie de pirulito de fentanila, os quais produzem rápida absorção através da mucosa oral, também são usados.

O antagonista opioide naloxona apresenta meia-vida biológica mais curta que a maioria dos opioides. No tratamento da superdosagem de opioides, ela precisa ser administrada repetidamente para evitar o efeito depressivo respiratório do agonista, que recomeça uma vez que a naloxona seja eliminada. A naltrexona apresenta meia-vida mais longa.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos da morfina e fármacos relacionados são mostrados na Tabela 43.4.

A superdosagem aguda com morfina resulta em coma e depressão respiratória, caracteristicamente com constrição pupilar. É tratada com o uso de naloxona por via intramuscular ou intravenosa. Isso também serve como teste para diagnóstico, pois a falha de resposta à naloxona sugere outra causa, que não a intoxicação por opioide, para o estado comatoso.[13] Há o risco de precipitar a síndrome de abstinência intensa com a naloxona, porque a intoxicação por opioide ocorre principalmente em dependentes.

Tabela 43.4 **Características dos principais analgésicos opioides.**

Fármaco	Uso(s)	Via(s) de administração	Aspectos farmacocinéticos	Principais efeitos adversos	Notas
Morfina	Amplamente usada para dores crônica e aguda	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injeção[a] Intratecal	Meia-vida de 3 a 4 horas Convertida em metabólito ativo (morfina 6-glicuronídeo)	Sedação Depressão respiratória Cnstipação intestinal Náuseas e vômitos Prurido (liberação de histamina) Tolerância e	Tolerância e sintomas de abstinência não são comuns quando usada para analgesia

				dependência Euforia	
Diamorfina (heroína)	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Atua mais rapidamente que a morfina, em virtude da rápida penetração cerebral	Como a morfina	Não disponível em todos os países Metabolizada em morfina e em outros metabólitos ativos
Hidromorfona	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Meia-vida de 2 a 4 horas Não tem metabólitos ativos	Como a morfina, porém alega-se que seja menos sedativa	O levorfanol é semelhante, com maior duração de ação
Oxicodona	Dor aguda e crônica	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injetável	Meia-vida de 3 a 4,5 horas	Como a morfina	Tornou-se um grande fármaco de uso abusivo A hidrocodona, usada primariamente nos EUA, é semelhante
Metadona	Dor crônica Manutenção de dependentes	Oral Injetável	Meia-vida longa (> 24 horas) Início de ação lento	Como a morfina, porém menor efeito eufórico Pode ocorrer acúmulo	Recuperação lenta resulta em síndrome de abstinência atenuada em consequência da meia-vida longa
Petidina	Dor aguda	Oral Injeção intramuscular	Meia-vida de 2 a 4 horas Metabólito ativo (norpetidina) pode ser responsável pelos efeitos estimulantes	Como a morfina Efeitos anticolinérgicos Risco de excitação e convulsões	Conhecida como meperidina nos EUA Interage com inibidores da monoamina

					oxidase (ver Capítulo 48)
Buprenorfina	Dor aguda e crônica Manutenção de dependentes	Sublingual Injeção Adesivo transdérmico Intratecal	Meia-vida de aproximadamente 12 horas Início lento Oralmente inativa por causa do metabolismo de primeira passagem	Como a morfina, porém menos pronunciados Depressão respiratória não revertida pela naloxona (portanto, não adequada para uso) Pode precipitar a retirada do opioide (agonista parcial)	Útil na dor crônica com sistemas de injeção controlados pelo paciente
Dipipanona	Dor moderada a grave	Oral	Meia-vida de 3,5 horas (embora existam registros de valores superiores)	Além dos efeitos semelhantes aos da morfina, provoca psicose	Comercializada em combinação com ciclasina e tornou-se um fármaco intravenoso de uso abusivo popular
Fentanila	Dor aguda Anestesia	Intravenosa Sublingual Adesivo transdérmico	Meia-vida de 1 a 2 horas	Como a morfina	Alta potência permite administração transdérmica Sufentanila é semelhante
Remifentanila	Anestesia	Infusão intravenosa	Meia-vida de 5 minutos	Depressão respiratória	Início e recuperação muito rápidos
Codeína	Dor moderada	Oral	Atua como profármaco Metabolizada em	Principalmente constipação intestinal Baixa dependência	Eficaz somente em dor moderada Também

			morfina e outros opioides ativos		usada para suprimir a tosse Di-hidrocodeína é semelhante
Dextropropoxifeno	Dor moderada	Principalmente oral	Meia-vida de cerca de 4 horas Metabólito ativo (norpropoxifeno) com meia-vida de aproximadamente 24 horas	Depressão respiratória Pode causar convulsões (possivelmente por ação do norpropoxifeno)	Semelhante à codeína Não é mais recomendado
Tramadol	Dor aguda (principalmente pós-operatória) e crônica	Oral Intravenosa	Bem absorvido Meia-vida de 4 a 6 horas	Tontura Pode causar convulsões Sem depressão respiratória	Mecanismo de ação incerto Agonista fraco nos receptores de opioides Também inibe a captação de monoaminas O tapentadol é semelhante

[a]Injeções podem ser administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea para a maioria dos fármacos.

■ Variabilidade individual

▼ A sensibilidade aos analgésicos opioides varia em até 10 vezes entre os indivíduos. Isso pode ser devido a alterações no metabolismo ou sensibilidade dos receptores (para revisão extensa, ver Rollason *et al*., 2008). Para a morfina, a redução da responsividade pode ser resultado de mutações em certo número de genes, incluindo aquele para o gene do transportador do fármaco, a glicoproteína P (ver Capítulos 10 e 12), para a glicuroniltransferase, que metaboliza a morfina, e para o próprio receptor . Mutações em diferentes enzimas citocromo P450 (CYP) influenciam o metabolismo de codeína, oxicodona, metadona, tramadol e dextrometorfano. A genotipagem poderia ser usada de início para identificar indivíduos resistentes aos opioides, mas,

primeiramente, a contribuição da genotipagem para o resultado clínico deve ser confirmada na população em geral.

Outros analgésicos opioides

A **diamorfina** (heroína), que é a 3,6-diacetilmorfina, pode ser considerada um profármaco, visto que sua grande potência analgésica é atribuída à sua rápida conversão a 6-monoacetilmorfina e morfina. Seus efeitos são indistinguíveis dos causados pela morfina após a administração oral. No entanto, em virtude de sua maior lipossolubilidade, atravessa a barreira hematencefálica mais rapidamente que a morfina e dá "onda" (sensação da "droga") maior quando injetada por via intravenosa. Diz-se que é menos emética que a morfina, mas são discretas as evidências disso. Ainda é encontrada na Grã-Bretanha para uso como analgésico, embora tenha sido vetada em muitos países. Sua única vantagem sobre a morfina é a maior solubilidade, que permite que menores volumes sejam administrados por via oral, subcutânea ou intratecal. Exerce o mesmo efeito depressor respiratório que a morfina e, se aplicada por via intravenosa, tem mais probabilidade de causar dependência.

A **codeína** (3-metoximorfina) é também um profármaco mas, ao contrário da heroína, sofre demetilação pelo CYP2D6 no fígado para produzir morfina. Tem 20% ou menos da potência analgésica da morfina, uma vez que uma grande proporção do fármaco absorvido não é convertida em morfina, mas, em vez disso, é submetida à glicuronidação hepática e depois excretada. Seu efeito analgésico não aumenta de forma apreciável em níveis de dosagem mais elevados, presumivelmente devido à conversão limitada a morfina e, portanto, é por vezes referida como um agonista fraco. É mais bem absorvida por via oral do que a morfina e é, portanto, usada principalmente como analgésico oral para tipos leves de dor (cefaleia, dor dorsal etc.). Cerca de 10% da população é resistente ao efeito analgésico da codeína por não conter a enzima responsável pela desmetilação que converte a codeína em morfina. Diferentemente da morfina, causa pouca ou nenhuma euforia. Costuma ser combinada ao **paracetamol** em preparações analgésicas patenteadas (ver adiante a seção sobre uso combinado dos opioides e AINE). Quanto ao seu efeito analgésico, a codeína produz o mesmo grau de depressão respiratória que a morfina, mas sua resposta limitada até em doses elevadas significa que quase nunca é problema na prática. No entanto, causa constipação intestinal. A codeína tem acentuada atividade antitussígena e costuma ser usada em misturas para tosse (ver Capítulo 29). A **di-hidrocodeína** é farmacologicamente muito semelhante, não tendo vantagens ou desvantagens substanciais sobre a codeína.

A **oxicodona** é utilizada para o tratamento de dor aguda e crônica. A sugestão de que atue em um subtipo do receptor opioide não é aceita por toda a comunidade científica. Afirmações de que tenha menos efeito eufórico e menor potencial de uso abisivo são infundadas. Está disponível como preparação oral de liberação lenta, tal como a **hidrocodona**, que tem ação semelhante. A má conduta na prescrição dessas substâncias levou-as a se tornarem grandes fármacos de abuso, especialmente na América do Norte (ver Capítulo 50).

Fentanila, alfentanila, sufentanila e **remifentanila** são derivados fenilpiridínicos altamente potentes, com ações semelhantes às da morfina, porém com início mais rápido e menos duradouro, particularmente a remifentalina. São amplamente utilizados na anestesia e podem ser administrados por via intratecal. A **carfentanila** é um análogo mais potente para sedar animais de grande porte. Fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila também são utilizadas em sistemas de infusão controlados pelo paciente e para dor crônica grave, quando são administradas por meio de adesivos aplicados à pele. O rápido início de seus efeitos é vantajoso no caso de dor extrema. A fentanila tem efeitos cardiovasculares mínimos e não libera histamina. Em anos recentes, a fentanila de produção ilegal, carfentanila e um conjunto de outros análogos tornaram-se grandes fármacos de uso abusivo, especialmente nos EUA (ver Capítulo 50). Ao contrário de outros opioides, elas são facilmente sintetizadas, sem a necessidade de se colherem papoulas.

A **metadona** é oralmente ativa e farmacologicamente semelhante à morfina, sendo que a principal diferença é que a duração de sua ação é consideravelmente mais longa (meia-vida plasmática > 24 horas). O aumento da duração parece ocorrer devido ao fato de o fármaco ligar-se ao compartimento extravascular e ser lentamente liberado. Na retirada, a abstinência física é menos aguda que a da morfina, embora a dependência psicológica não seja menos pronunciada. A metadona é amplamente utilizada como forma de tratamento do vício em heroína (ver Capítulo 50). É possível desabituar os viciados em heroína por meio da administração regular de doses orais de metadona – alguma melhora, se não a cura.[14] A metadona apresenta ações em outros locais do SNC, incluindo o bloqueio dos canais de potássio, receptores NMDA e 5-HT, o que pode explicar seu perfil de efeitos adversos no SNC. Também existe variação interindividual na resposta à metadona, provavelmente devido à variabilidade genética entre os indivíduos em relação ao seu metabolismo.

A **petidina** (meperidina) é muito semelhante à morfina em seus efeitos farmacológicos, exceto que tende a causar agitação, e não sedação. Foi originalmente investigada como um novo agente antimuscarínico, mas percebeu-se que tinha atividade analgésica opioide; sua ação antimuscarínica residual é responsável por seus efeitos acessórios de boca seca e visão turva. Produz efeito

eufórico muito semelhante e é igualmente passível de causar dependência. Sua duração de ação é a mesma ou um pouco mais curta que a da morfina, mas a via de degradação metabólica é diferente. A petidina é parcialmente *N*-desmetilada no fígado, tornando-se norpetidina, e possui efeitos alucinogênico e convulsivante, que se tornam significativos com doses orais expressivas de petidina, produzindo a síndrome de superdosagem um pouco diferente daquela da morfina. A petidina é preferida à morfina para analgesia durante o trabalho de parto, porque não reduz a força de contração uterina. A petidina é eliminada apenas lentamente no recém-nascido, e pode ser necessário o uso de naloxona para reverter a depressão respiratória no recém-nascido (a morfina é ainda mais problemática a esse respeito, porque as reações de conjugação das quais depende a eliminação da morfina, mas não a da petidina, são deficientes nos recém-nascidos). Têm sido relatadas várias reações, consistindo em agitação, hipertermia e convulsões, quando a petidina é administrada a pacientes que estão recebendo inibidores da monoamina oxidase. Isso parece ser causado pela inibição de uma via metabólica alternativa, levando a aumento da formação de norpetidina, mas os detalhes não são claros.

A **etorfina** é um análogo da morfina com uma potência de mais de 1.000 vezes a da morfina, mas, de outra forma, muito semelhante em suas ações. Sua potência não confere vantagem clínica em seres humanos em particular, mas é usada na prática veterinária, especialmente no caso de animais grandes. Pode ser utilizada em conjunto com agentes sedativos (neuroleptanalgesia) na imobilização de animais selvagens para aprisioná-los.[15]

A **buprenorfina** é um agonista parcial nos receptores que produz uma forte analgesia, porém existe limite de uso devido ao seu forte efeito depressivo respiratório. Em virtude de sua ação antagonista, pode produzir sintomas leves de abstinência em pacientes com dependência de outros opioides. Dissocia-se lentamente dos receptores, pelo que tem uma longa duração de ação e pode ser difícil de reverter com a naloxona. Apresenta a possibilidade de levar ao uso abusivo, porém, assim como a metadona, também é utilizada no tratamento do vício em heroína. Quando a heroína é injetada "sobre" a buprenorfina, obtém-se menos euforia, pois a buprenorfina é agonista parcial. É comercializada sob a forma de preparado sublingual combinado com naloxona no tratamento de manutenção na dependência de opioides; quando administrada dessa forma, a naloxona não é absorvida e não influencia o efeito da buprenorfina, mas, se for administrada por via parenteral, os efeitos da buprenorfina são reduzidos pela naloxona, desencorajando o uso abusivo. Tem-se questionado o quanto isso é eficaz na clínica.

O **meptazinol** é um opioide com estrutura química incomum. Pode ser administrado por via oral ou parenteral e tem duração de ação mais curta que a da morfina. Parece relativamente livre de efeitos adversos semelhantes aos da morfina,

não causando disforia nem euforia, tampouco depressão respiratória grave. Produz, contudo, náuseas, sedação e tontura e tem ações semelhantes às da atropina. Em virtude da curta duração da sua ação e da ausência da depressão respiratória, pode ter vantagens para a analgesia obstétrica.

O **tramadol** e o **tapentadol** são amplamente usados como analgésicos para a dor pós-operatória. O tramadol tem dois enantiômeros estruturais – (+)-tramadol inibe a recaptação de 5-HT e (–)-tramadol inibe a recaptação de NA – e o metabólito principal do tramadol (+)-tramadol, O-desmetiltramadol, ativa o receptor . O tapentadol inibe a recaptação de NE e ativa o receptor . Eles são analgésicos eficazes e parecem ter um perfil melhor de efeitos acessórios do que a maior parte dos opioides, embora tenham sido relatadas reações psiquiátricas. Eles são administrados pela boca ou por injeção intravenosa ou intramuscular para a dor aguda e crônica, incluindo dor musculoesquelética e dor associada com a neuropatia diabética.

A **nalbufina** é um analgésico que tem atividade nos receptores , e com menos intensidade nos δ. Atua como agonista nos receptores e como agonista parcial nos receptores . A **pentazocina**, raramente usada clinicamente na atualidade, também combina um grau de atividade de agonista e antagonista (ou agonista parcial fraco). Tais agentes produzem menos euforia do que os agonistas dos receptores . O **cebranopadol**, atualmente nos últimos estágios de ensaios clínicos, é um agonista de todos os quatro receptores de opioides.

A **loperamida** é um agonista do receptor expelido do cérebro pela glicoproteína P e que, por isso, não tem atividade analgésica. Ela inibe o peristaltismo e é utilizada para o controle de diarreia (ver Capítulo 31).

Antagonistas dos opioides

A **naloxona** foi o primeiro antagonista puro de opioides, tendo afinidade pelos três receptores de opioides clássicos (> δ). Bloqueia as ações dos peptídios opioides endógenos, bem como as dos fármacos semelhantes à morfina, e tem sido amplamente usada como instrumento experimental para determinar o papel fisiológico desses peptídios, particularmente na transmissão da dor.

Isoladamente, a naloxona produz muito pouco efeito em indivíduos normais, mas causa reversão rápida dos efeitos da morfina e de outros opioides. Tem pouco efeito sobre o limiar doloroso sob condições normais, mas causa hiperalgesia sob condições de estresse ou inflamação, quando são produzidos opioides endógenos. Isso ocorre, por exemplo, em pacientes submetidos à cirurgia dental ou em animais submetidos a estresse físico. A naloxona também inibe a analgesia pela acupuntura, o que se sabe estar associado à liberação de peptídios opioides endógenos, mas não

reduz a analgesia induzida pela meditação. A analgesia produzida por estimulação da área CPA também é prevenida pela naloxona.

Os principais usos clínicos da naloxona são para tratar a depressão respiratória causada por superdosagem de opioides (ver Capítulo 50) e, ocasionalmente, reverter o efeito dos analgésicos opioides usados durante o trabalho de parto sobre o recém-nascido. Pode ser administrada por via nasal, intramuscular ou intravenosa, e seus efeitos são de início rápido. É rapidamente metabolizada pelo fígado e seu efeito dura apenas 2 a 4 horas, o que é consideravelmente menor que para a maioria dos fármacos semelhantes à morfina, portanto, pode precisar ser administrada repetidamente.

A naloxona não apresenta efeitos adversos importantes por si própria, mas precipita os sintomas de abstinência nos dependentes. Pode ser usada para detectar dependência a opioides.

A **naltrexona** é muito semelhante à naloxona, mas tem a vantagem de apresentar duração de ação muito mais longa (meia-vida de cerca de 10 horas). Pode ser útil no caso de viciados que foram "desintoxicados", pois anula o efeito de uma dose de opioides, caso o paciente tenha recaída. Por esse motivo, encontra-se disponível como formulação para implante subcutâneo de liberação lenta. Também é eficaz para a redução do consumo de álcool em alcoólatras (ver Capítulo 50); o motivo para isso é que parte do efeito do álcool é devido à liberação de peptídios opioides endógenos. O **nalmefeno**, outro antagonista de opioides não seletivo, também é usado para tratar dependentes de álcool. A naltrexona pode também apresentar efeitos benéficos no choque séptico. É eficaz no tratamento de coceira crônica (prurido) que ocorre no caso de doença hepática crônica. Novamente, pode indicar o envolvimento de peptídios opioides endógenos na fisiopatologia dessas condições de prurido.

O **brometo de metilnaltrexona**, o **alvimopan** e o **naloxegol** são antagonistas dos receptores que não atravessam a barreira hematencefálica. Podem ser utilizados em combinação com agonistas de opioides para bloquear efeitos adversos, mais acentuadamente na redução da motilidade intestinal, náuseas e êmese.

Agonistas específicos dos receptores , δ e estão disponíveis para uso experimental (ver Tabela 43.3), porém não são utilizados clinicamente.

Antagonistas dos opioides 

- Os antagonistas puros incluem **naloxona**(ação curta) e **naltrexona**(ação longa). Bloqueiam os receptores , δ e . Os antagonistas seletivos estão disponíveis como instrumentos experimentais
- O **alvimopan** e o naloxegol são antagonistas do receptor que não atravessam a barreira hematencefálica. Bloqueiam náuseas, vômitos e constipação intestinal induzidos por opioides
- A **naloxona** normalmente não afeta o limiar da dor, mas bloqueia a analgesia induzida pelo estresse e pode exacerbar a dor clínica
- A **naloxona** reverte rapidamente a analgesia induzida por opioides e a depressão respiratória, sendo usada principalmente para tratar superdosagem de opioides ou para melhorar a respiração em bebês recem-nascidos afetados por opioides que foram administrados à mãe
- A **naloxona**precipita os sintomas de abstinência em pacientes ou animais dependentes da **morfina**. A **buprenorfina**(um agonista parcial) também pode precipitar abstinência devido à sua ação antagonista contra agonistas de opioides de eficácia superior.

PARACETAMOL

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE, abordados em detalhes no Capítulo 27) são amplamente usados para tratar afecções inflamatórias dolorosas e para reduzir quadros febris. O **paracetamol** (conhecido como **acetaminofeno** nos EUA) merece menção especial aqui. Foi sintetizado pela primeira vez há mais de um século e, desde os anos 1950, tem (juntamente com o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno) sido o medicamento de venda livre mais usado para dores de pequena intensidade. O paracetamol difere dos outros AINE por produzir efeitos analgésicos e antipiréticos, enquanto lhe faltam os efeitos anti-inflamatórios. Também não tem a tendência de outros AINE para causar ulceração gástrica e sangramento. Não está clara a razão para a diferença entre o paracetamol e os outros AINE. Os testes bioquímicos mostraram que é apenas um inibidor fraco da ciclo-oxigenase (COX), com alguma seletividade para a COX cerebral, possivelmente devido ao ambiente redutor único dos neurônios (ver Capítulo 27). De forma interessante, os efeitos antinociceptivo e antipirético do paracetamol estão ausentes em ratos sem o receptor TRPA1 (p. 547). Esses efeitos parecem ser mediados por um metabólito (*N*-acetil-*p*-

benzoquinonaimina) e não pelo paracetamol em si. Este ativa o TRPA1 e, portanto, reduz as correntes de sódio e cálcio dependentes de voltagem nos neurônios sensoriais primários.

O paracetamol é bem absorvido por via oral e sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 horas. É metabolizado por hidroxilação, conjugado principalmente como glicuronídeo e eliminado na urina. Em doses terapêuticas, tem poucos efeitos adversos. No entanto, a superdosagem de paracetamol causa grave lesão hepática, comumente fatal (ver Capítulos 27 e 58), e o fármaco costuma ser usado em tentativas de suicídio.

Uso combinado dos opioides e AINE

O motivo por trás da coadministração de dois fármacos que produzam analgesia por diferentes mecanismos é que, se os efeitos forem aditivos, é possível administrar quantidades menores de ambos os fármacos e, ainda assim, produzir o mesmo grau de analgesia. Isso possui o efeito de reduzir a intensidade dos efeitos adversos produzidos por cada fármaco. No caso dos opioides (p. ex., codeína) em associação com o paracetamol ou ácido acetilsalicílico, a combinação parece produzir sinergia em vez de simples efeito aditivo. A combinação do dextropropoxifeno com o paracetamol foi retirada do Reino Unido devido a preocupações com superdosagem.

TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

A dor crônica, que persiste além do tempo normal de cicatrização e que inclui dor de origem musculoesquelética ou neuropática, envolve não apenas o processamento de informação nociceptiva, mas também compreende componentes emocionais e psicossociais (p. ex., humor, circunstância, estresse, duração, significado, aceitação, expectativa e medo), mais do que a dor aguda ou aquela relacionada com o câncer (Stannard, 2016). Estes outros componentes podem tornar os fármacos opioides menos efetivos no tratamento da dor crônica a longo prazo (*i. e.*, tratamento com duração superior a 12 semanas).[16] A British Medical Association concluiu que "existe uma falta de evidência de qualidade para suportar uma recomendação clínica forte para o uso a longo prazo de opioides para pacientes com dor crônica" (BMA, 2017).

Inúmeros fármacos não opioides, que também são utilizados clinicamente para outros efeitos que não analgésicos, foram descritos como clinicamente eficazes sobre a dor neuropática (Dworkin *et al.*, 2010; BMA, 2017), em grande parte como resultado de observações casuais, em vez de um programa racional de descoberta de fármacos.

Os antidepressivos tricíclicos, particularmente a **amitriptilina**, a **nortriptilina** e a **desipramina** (ver Capítulo 48), são amplamente utilizados. Tais fármacos atuam centralmente, inibindo a captura de norepinefrina, e são eficazes para aliviar a dor neuropática em alguns casos, mas não em todos. Sua ação é independente de seus efeitos antidepressivos. Fármacos como a **duloxetina** e **venlafaxina**, que inibem a captação de norepinefrina e serotonina, também são eficazes e apresentam um perfil diferente de efeitos adversos, mas os inibidores seletivos da recaptação da serotonina apresentam pouco ou nenhum benefício.

A **gabapentina** e seu congênere, **pregabalina**, são fármacos antiepilépticos (ver Capítulo 46) que também são eficazes no tratamento da dor neuropática. Reduzem a expressão das subunidades α2δ dos canais de cálcio ativados por voltagem na membrana nervosa (ver Capítulo 4) e a liberação de neurotransmissores. As subunidades α2δ são suprarreguladas nos neurônios sensoriais danificados, o que pode explicar a razão de esses agentes serem mais eficazes em certa variedade de estados de dor associados a lesão neurológica do que em outras formas de dor.

A **carbamazepina**, outro tipo de fármaco antiepiléptico, é eficaz na neuralgia do trigêmeo, porém não existem evidências da sua eficácia sobre outros tipos de dor neuropática. A carbamazepina bloqueia os canais de sódio controlados por voltagem (ver Capítulo 4), sendo levemente mais potente no bloqueio dos canais $Na_V1.8$ do que Na_V 1.7 e Na_V 1.3; acredita-se que todos esses subtipos de canais estejam suprarregulados na lesão neurológica e contribuam para a sensação de dor. Em concentrações elevadas, inibe os canais de cálcio ativados por voltagem. Por vezes, a **fenitoína** é administrada por via intravenosa no caso de crises.

Outros agentes antiepilépticos, como **ácido valproico**, **lamotrigina**, **oxcarbazepina**, **topiramato** e **levetiracetam**, podem ser eficazes em alguns estados de dor neuropática.

A **lidocaína** (lignocaína), um fármaco anestésico local (ver Capítulo 44), pode ser utilizada topicamente no alívio da dor neuropática. Provavelmente, atua por meio do bloqueio de descargas espontâneas dos terminais nervosos sensoriais danificados. Alguns fármacos antiarrítmicos (p. ex., **mexiletina, tocainida**, **flecainida**; ver Capítulo 22) são eficazes por via oral.

A abundância de fármacos e mecanismos criados para aliviar a dor crônica reflete a atual falta de fármacos que funcionem de modo eficaz e confiável nesta condição comum e séria, cuja causa é com frequência pouco clara. Tratamentos psicológicos são muitas vezes usados em conjunto com os fármacos.

Fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática 

- Diferentes antidepressivos (p. ex., **amitriptilina, duloxetina**) oferecem benefícios terapêuticos
- A **gabapentina** e a **pregabalina** são utilizadas atualmente mais para alívio da dor neuropática do que como agentes antiepilépticos
- A **carbamazepina**, assim como outros agentes antiepilépticos que bloqueiam os canais de sódio, pode ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo
- A **lidocaína** pode oferecer alívio quando aplicada topicamente.

Tratamento da fibromialgia

A fibromialgia é uma alteração crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga e insônia. Sua causa é desconhecida e não apresenta uma característica patológica óbvia aparente, estando associada a alodinia. Os analgésicos clássicos (p. ex., AINE e opioides), apesar de proporcionarem alívio, não são muito eficazes para o tratamento dessa alteração. Diferentes fármacos antidepressivos (p. ex., amitriptilina, **citalopram**, **milnaciprana**, duloxetina, venlafaxina; ver Capítulo 48), agentes antiepilépticos (p. ex., gabapentina, pregabalina; ver Capítulo 46), benzodiazepínicos (p. ex., **clonazepam**, **zopiclona**; ver Capítulo 45) são atualmente utilizados para seu tratamento – essa longa lista reflete a incerteza de sua eficácia.

OUTROS FБRMACOS PARA ALHVIO DA DOR

O **nefopam**, um inibidor da captação de amina em alguns canais de cálcio, é utilizado no tratamento da dor persistente que não responde aos fármacos opioides. Não deprime a respiração, mas produz efeitos adversos antimuscarínicos e simpatomiméticos.

A **cetamina**, um anestésico dissociativo (ver Capítulo 42), a **memantina** e o **dextrometorfano** atuam bloqueando os canais receptores NMDA e provavelmente reduzem o fenômeno de somação sensorial (*wind-up*) no corno dorsal (ver Figura 43.2). Administrada por via intratecal, os efeitos da cetamina sobre a memória e a função cognitiva são amplamente evitados. É usada para alívio da dor aguda em vez de tratamento a longo prazo.

A **ziconotida**, análogo sintético do peptídio bloqueador dos canais de cálcio do tipo N, ω-conotoxina MVIIA, é eficaz quando administrada por via intratecal. É utilizada em caso de pacientes cuja dor não responde a outros agentes analgésicos. Os bloqueadores dos canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T podem também ser analgésicos eficazes em alguns estados de dor.

Os canabinoides (ver Capítulo 20) que atuam nos receptores CB_1 são eficazes agentes para o alívio da dor em modelos animais, inclusive em modelos de dor aguda, antinociceptiva, inflamatória e neuropática. Existe também evidência crescente de que estes agentes sejam eficazes na redução da dor em seres humanos (Barnes e Barnes, 2016). A evidência mais forte de benefícios terapêuticos é para a dor neuropática central na esclerose múltipla. Canabinoides eficazes incluem agentes sintéticos como a **nabilona** e o **dronabinol**, bem como canabinoides naturais como o **nabiximol** (anteriormente conhecido pelo seu nome comercial **Sativex**). O **nabiximol** é um extrato da planta *Cannabis* contendo Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol que foi proposto como tendo melhor eficácia terapêutica. Os agonistas dos receptores CB_2 podem também ser potentes agentes analgésicos.

Além disso, verificou-se que os canabinoides e os fármacos relacionados que não apresentam ação agonista nos receptores CB_1 induzem analgesia ao potencializarem as ações do aminoácido inibitório glicina no receptor de glicina ionotrópica (ver Capítulo 39) na medula espinal. Isso pode conduzir ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que não apresentem os efeitos indesejáveis dos agonistas CB_1.

Injeções de **toxina botulínica** são eficazes para o alívio da dor nas costas e da dor associada à espasticidade. Seu efeito é principalmente devido ao alívio do espasmo muscular (ver Capítulo 14).

O **ropinirol**, o **pramipexol** e a **rotigotina**, agonistas dos receptores de dopamina (ver Capítulo 40), são utilizados no tratamento da síndrome das pernas inquietas, que pode ser dolorosa para alguns indivíduos.

Outros analgésicos 

- O **paracetamol** assemelha-se aos AINE e é eficaz como analgésico, mas não tem atividade anti-inflamatoria. Pode atuar inibindo a ciclo-oxigenase (COX)-3, uma variante processada da COX-1, mas provavelmente tem também outros efeitos. Em superdosagem, causa hepatotoxicidade
- O **nefopam** é um inibidor da captação da amina que pode ser utilizado no tratamento da dor resistente aos opioides
- O antagonista do receptor NMDA, a **cetamina**, é utilizado ocasionalmente como tratamento a curto prazo.

NOVAS ABORDAGENS

▼ Assim como em outras áreas da neurofarmacologia, o aumento de conhecimentos sobre vários mediadores químicos e vias de sinalização responsáveis pela sensação de dor sugere muitas visões novas para o controle da dor. O tratamento da dor está atualmente longe de ser perfeito, e uma grande quantidade de novas abordagens, muito numerosas para serem mostradas em detalhe aqui, estão atualmente sendo exploradas (Gilron e Dickenson, 2014; McEntire *et al*., 2016).

Usos clínicos dos analgésicos (1) 

- Os analgésicos são usados para tratar e prevenir dor, por exemplo:
  - No pré e no pós-operatório
  - Em afecções dolorosas comuns, incluindo cefaleia, dismenorreia, trabalho de parto, traumatismo, queimaduras
  - Em muitas emergências clínicas e cirúrgicas (p. ex., infarto do miocárdio e cólica renal)
  - Em doença terminal (especialmente câncer metastático)
- Os analgésicos opioides são usados em algumas afecções não dolorosas como, por exemplo, insuficiência cardíaca aguda (em razão de seus efeitos hemodinâmicos) e insuficiência cardíaca crônica terminal (para aliviar a angústia)
- A escolha e a via de administração dos analgésicos dependem da natureza e da duração da dor
- Costuma ser usado direcionamento progressivo, iniciando-se com AINE, suplementados primeiramente por analgésicos opioides fracos e depois por opioides fortes
- Em geral, a dor aguda intensa é tratada com opioides fortes (p. ex., **morfina**, **fentanila**) administrados por via parenteral. Dor inflamatória leve (p. ex., entorses, artralgia leve) é tratada com AINE (p. ex., **ibuprofeno**) ou por **paracetamol** suplementado por opioides fracos (p. ex., **codeína**). Dor intensa (p. ex., dor do câncer) é tratada com opioide forte administrado por via oral, intratecal, epidural ou subcutânea. Os sistemas de infusão controlados pelo paciente são úteis no pós-operatório
- A dor neuropática crônica é menos responsiva aos opioides e pode ser tratada com antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**) ou anticonvulsivantes (p. ex., **carbamazepina**, **gabapentina**).

Usos clínicos dos analgésicos (2) 

- Os AINE (ver boxe clínico acima), incluindo o **paracetamol**, são úteis para dor musculoesquelética, odontológica e dismenorreia. Reduzem as necessidades de opioides na dor aguda (p. ex., pós-operatória) e crônica (p. ex., metástase óssea)
- Os opioides fracos (p. ex., **codeína**) combinados com o **paracetamol** são úteis para dor moderadamente intensa se os não opioides não forem suficientes. O **tramadol** e o **tapentadol** (opioide fraco que tem ação adicional sobre a captura de 5-hidroxitriptamina e norepinefrina) são alternativas
- Os opioides fortes (p. ex., **morfina**) são usados para dor intensa, particularmente de origem visceral
- Observe que:
  - A via intravenosa proporciona alívio rápido da dor e da angústia
  - A dose intravenosa é muito mais baixa que a oral, em virtude do metabolismo pré-sistêmico
  - A **morfina** é administrada por via oral, como solução ou como comprimidos de "liberação imediata", a cada 4 horas
  - A dose é titulada; quando a necessidade diária for aparente, a preparação é mudada para uma formulação de liberação modificada, permitindo posologia 1 ou 2 vezes/dia
  - A **morfina** e a **oxicodona** podem ser administradas oralmente sob a forma de comprimidos de liberação lenta
  - A administração transdérmica (p. ex., adesivos de **fentanila**) é uma alternativa rápida para alívio da dor
  - Os efeitos adversos (náuseas, constipação intestinal) são antecipados e tratados preventivamente
  - A dependência não é uma questão na situação de cuidados terminais
- Doses subanestésicas de **óxido nitroso** (ver Capítulo 42) são analgésicas, e a autoadministração de mistura de **óxido nitroso** com oxigênio é amplamente usada durante trabalho de parto, para trocas de curativo dolorosas etc.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Schweinhardt, P., 2013. Representation of pain in the brain. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 111–128. (*Descrição detalhada das vias centrais que inibem ou aumentam a transmissão no corno dorsal*)

Todd, A.J., Koerber, H.R., 2013. Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 77–93. (*Descrição detalhada das vias centrais que inibem ou aumentam a transmissão no corno dorsal*)

McMahon, S.B., Koltzenburg, M., Tracey, I., Turk, D.C. (Eds.), 2013. Wall & Melzack's Textbook of Pain, sixth ed. Elsevier, Philadelphia. (*Grande livro de referência de múltiplos autores*)

Yaksh, T.L., 1999. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. Trends Pharmacol. Sci. 20, 329–337. (*Bom artigo de revisão geral sobre os mecanismos na medula espinal – mais geral do que o título sugere*)

Canais TRP

Nilius, B., Szallasi, A., 2014. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. Pharmacol. Rev. 66, 676–814. (*Revisão extensiva do potencial dos canais de TRP para o desenvolvimento de fármacos*)

BDNF e TrkA

Mantyh, P.W., Koltzenburg, M., Mendell, L.M., Tive, L., Shelton, D.L., 2011. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. Anesthesiology 115, 189–204.

Opioides

Ballantyne, J.C., Mao, J., 2003. Opioid therapy for chronic pain. N. Engl. J. Med. 349, 1943–1953. (*Considera se a tolerância é ou não um problema quando os opioides são utilizados para o tratamento de dor crônica*)

Bingel, U., Tracey, I., Wiech, K., 2012. Neuroimaging as a tool to investigate how cognitive factors influence analgesic drug outcomes. Neurosci. Lett. 520, 149–155.

BMA, 2017. Chronic pain: supporting safer prescribing of analgesics. Available at https://www.bma.org.uk/collective-voice/policy-and-research/public-and-population-health/analgesics-use.

Corbett, A.D., Henderson, G., McKnight, A.T., et al., 2006. 75 years of opioid research: the exciting but vain search for the holy grail. Br. J. Pharmacol. 147, S153–S162. (*Revisão histórica abrangente sobre a pesquisa dos opioides*)

Fujita, W., Gomes, I., Devi, L.A., 2014. Revolution in GPCR signalling: opioid receptor heteromers as novel therapeutic targets: IUPHAR review 10. Br. J. Pharmacol. 171, 4155–4176.

Hayhurst, C.J., Durieux, M.E., 2016. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. Anesthesiology 124, 483–488. (*Discute as potenciais

consequências adversas mais do desenvolvimento de tolerância ao analgésico do que dos efeitos de depressão respiratória dos opioides)

Kelly, E., 2013. Efficacy and ligand bias at the μopioid receptor. Br. J. Pharmacol. 169, 1430–1446. (*Introdução sutil ao tópico de viés do ligante*)

Lee, M., Silverman, S.M., Hansen, H., Patel, V.B., Manchikanti, L., 2011. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician 14, 145–161.

McQuay, H., 1999. Opioids in pain management. Lancet 353, 2229–2232. (*Discute se ocorre ou não tolerância aos opioides em situações clínicas*)

Roeckel, L.A., Le Coz, G.M., Gavériaux-Ruff, C., Simonin, F., 2016. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. Neuroscience 338, 160–182.

Rollason, V., Samer, C., Piquet, V., et al., 2008. Pharmacogenetics of analgesics: towards the personalization of prescription. Pharmacogenomics 9, 905–933.

Sawynok, J., 2003. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol. Rev. 55, 1–20. (*Revisão sobre os inúmeros mecanismos por meio dos quais os fármacos interferem nos mecanismos nociceptivos da periferia*)

Stannard, C., 2016. Opioids and chronic pain: using what we know to change what we do. Curr. Opin. Support. Palliat. Care 10, 129–136. (*Um artigo interessante que tenta explicar por que os opioides não são muito eficazes no tratamento da dor crônica*)

Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., et al., 2013. Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol. Rev. 65, 223–254. (*Revisão muito abrangente sobre os mecanismos celulares e moleculares subjacentes da tolerância aos opioides*)

Dor neuropática e novos alvos para os fármacos

Barnes, M.P., Barnes, J.C., 2016. Cannabis: the evidence for medical use. All Party Parliamentary Group on Drug Policy Reform report. Available at https://drive.google.com/file/d/0B0c_8hkDJu0DUDZMUzhoY1RqMG8/view. (*Uma revisão muito abrangente de ensaios clínicos de canabinoides naturais e sintéticos para uma variedade de patologias, incluindo a dor*)

Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., et al., 2010. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin. Proc. 85 (3 Suppl.), S3–S14. (*Uma avaliação sobre a eficácia clínica dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da dor neuropática*)

Gilron, I., Dickenson, A.H., 2014. Emerging drugs for neuropathic pain. Expert Opin. Emerg. Drugs 19, 329–341. (*Contém detalhes de uma série de novos fármacos em desenvolvimento para o tratamento da dor neuropática*)

McEntire, D.M., Kirkpatrick, D.R., Dueck, N.P., et al., 2016. Pain transduction: a pharmacologic perspective. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 9, 1069–1080. (*Revê o desenvolvimento de fármacos analgésicos que interagem com TRP, ASIC e canais de* Na^+)

[1] Qualquer pessoa que tenha esfregado os olhos depois de cortar pimentas sabe o que é isso.

[2] O receptor foi originalmente conhecido como receptor vaniloide, pois muitos compostos semelhantes à capsaicina são fundamentados na estrutura do ácido vanílico.

[3] Camundongos nocaute para $P2X_3$, de modo diferente, são razoavelmente normais a este respeito, presumivelmente porque existem outros mecanismos.

[4] Enquanto “diamorfina” é o Nome Internacional Não Comercial recomendado (rINN; do inglês, *recommended International Nonproprietary Name*), esse fármaco é mais conhecido como heroína.

[5] O “receptor” não é mais considerado um receptor opioide. Isso foi postulado, originalmente, para dar conta dos efeitos disfóricos (ansiedade, alucinações, pesadelos etc.) produzidos por alguns opioides. Atualmente, é aceito que esses efeitos sejam resultantes de um bloqueio do poro do canal do receptor NMDA induzido pelo fármaco, um efeito que também é causado por outros fármacos como a cetamina (ver Capítulo 42). Os novos receptores – subtipos $_1$ e $_2$ – foram agora clonados e caracterizados. Eles não são estruturalmente relacionados com outros tipos de receptores e pouco se conhece sobre o seu papel fisiológico, mas foram sugeridos como novos alvos terapêuticos para doenças psiquiátricas.

[6] Atualmente, pode ser óbvio que, se existe um receptor, provavelmente também existe um ligante endógeno para esse receptor, mas foi a busca e a subsequente descoberta das encefalinas que deram crédito a essa ideia.

[7] Os receptores de opioides são incomuns entre os receptores acoplados à proteína G. Primeiramente, existem muitos peptídios opioides (20 ou mais), mas somente quatro receptores. Diferentemente, a 5-hidroxitriptamina (5-HT), por exemplo, é um mediador único que interage com muitos receptores (cerca de 14), o que é o padrão mais comum. Segundo, todos os quatro tipos de receptores são acoplados aos mesmos tipos de proteína G (G_i/G_o) e, portanto, ativam o mesmo espectro de mecanismo efetor. Em contraste, outras famílias de receptores (p. ex., receptores muscarínicos) acoplam-se a diferentes tipos de proteína G e, portanto, originam diferentes respostas celulares (ver Capítulo 14).

[8] Afirmou-se que os ligantes dos receptores opioides “enviesados por proteína G” mostrarão um perfil de efeito acessório reduzido em comparação com a morfina, que é “não enviesada”, mas o tempo dirá se isso é mesmo verdade.

[9] O composto quimicamente relacionado, apomorfina, é mais fortemente emético que a morfina, por intermédio da sua ação como agonista da dopamina; apesar de seu nome, é inativo nos receptores de opioides.

[10] A exceção é a petidina, que causa dilatação pupilar porque bloqueia os receptores muscarínicos.

[11] No tratamento da dor, a constipação intestinal é considerada um efeito adverso indesejável. Entretanto, opiáceos como a codeína e a morfina podem ser usados para tratar diarreia.

[12] Causando pele arrepiada. Esta é a origem da expressão "*cold turkey*" usada para descrever o efeito da retirada da morfina.

[13] A naloxona é menos eficaz em reverter os efeitos adversos da buprenorfina, visto que esse antagonista se liga fortemente aos receptores.

[14] Os benefícios vêm principalmente pela remoção dos riscos da autoinjeção e da necessidade de prover o vício através do crime.

[15] A dose necessária de etorfina, mesmo para um elefante, é pequena o bastante para ser incorporada a um dardo ou um *pellet*.

[16] Ao longo dos últimos 30 anos, houve prescrição a longo prazo generalizada de opioides para a dor crônica no mundo desenvolvido, levando a um aumento alarmante da adicção aos opioides de prescrição e das mortes por superdosagem (ver Capítulo 50).

Anestésicos Locais e Outros Fármacos que Afetam os Canais de Sódio

44

CONSIDERA3XES GERAIS

Como descrito no Capítulo 4, a propriedade de excitabilidade elétrica é o que possibilita às membranas das células nervosas e musculares gerar potenciais de ação propagados, que são essenciais para a comunicação no sistema nervoso e para o início de atividade mecânica no músculo estriado. A iniciação do potencial de ação decorre a partir de canais de sódio dependentes de voltagem, os quais se abrem transitoriamente quando a membrana é despolarizada. Aqui, discutimos anestésicos locais, que atuam principalmente por bloqueio dos canais de sódio, e mencionamos resumidamente outros fármacos que afetam a função dos canais de sódio.

Existem, em termos gerais, dois modos pelos quais a função dos canais pode ser modificada – bloqueio dos canais e modificação do comportamento de controle da comporta. Bloquear os canais de sódio reduz a excitabilidade; por outro lado, diferentes tipos de fármacos podem tanto facilitar a abertura do canal, aumentando a excitabilidade, quanto inibir a abertura do canal e reduzir a excitabilidade.

ANESTЙSICOS LOCAIS

Embora muitos fármacos possam, em concentrações elevadas, bloquear os canais de sódio controlados por voltagem e inibir a geração do potencial de ação, os únicos usados clinicamente para este efeito são os anestésicos locais, vários antiepilépticos e analgésicos (ver Capítulos 43 e 46) e os antiarrítmicos da classe I (ver Capítulo 22).

Histyria

As folhas de coca eram mastigadas por possuírem efeitos psicotrópicos, há milhares de anos (ver Capítulo 49), pelos índios sul-americanos, que sabiam sobre o efeito de entorpecimento que elas produziam na boca e na língua. A **cocaína** foi isolada em

1860 e proposta como anestésico local para procedimentos cirúrgicos. Sigmund Freud, que tentou fazer uso, sem sucesso, de seu poder “energizante psíquico”, deu um pouco de cocaína a um amigo oftalmologista em Viena, o Dr. Carl Köller, que relatou, em 1884, que podia ser produzida anestesia reversível da córnea colocando-se gotas de cocaína no olho. A ideia foi rapidamente aceita e, em alguns anos, foi introduzida a anestesia com cocaína na odontologia e em cirurgia geral. Um substituto sintético, a **procaína**, foi descoberto em 1905, e muitos outros compostos úteis foram desenvolvidos posteriormente.

ASPECTOS QUHMICOS

As moléculas de anestésico local consistem em uma parte aromática unida por uma ligação éster ou amida a uma cadeia lateral básica (Figura 44.1). São bases fracas, com valores de pK_a principalmente na faixa entre 8 e 9, de modo que são principalmente, mas não completamente, ionizadas em pH fisiológico (ver o Capítulo 9 para um exemplo de como o pH pode influenciar a ionização de bases fracas). Isso é importante quanto à sua capacidade em penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio. Os derivados quaternários, como QX-314, que são inteiramente ionizados independentemente do pH, não têm efeito como anestésicos locais, porém apresentam importantes utilizações experimentais. A **benzocaína**, um anestésico local atípico, não tem grupo básico.

A presença da ligação éster ou amida nas moléculas de anestésico local é importante em virtude de sua suscetibilidade à hidrólise metabólica. Os compostos que contêm éster são rapidamente inativados no plasma e nos tecidos (principalmente no fígado) por esterases inespecíficas. As amidas são mais estáveis, e esses anestésicos, em geral, apresentam meias-vidas plasmáticas mais longas.

MECANISMO DE A3ГO

Os anestésicos locais bloqueiam o início e a propagação dos potenciais de ação por impedirem o aumento de condutância de Na^+ voltagem-dependente (ver Capítulo 4 e Strichartz e Ritchie, 1987; Hille, 2001). Em concentrações pequenas, reduzem a taxa de aumento do potencial de ação, prolongando a sua duração, e aumentam o período refratário, reduzindo a sua taxa de resposta. Em concentrações mais elevadas, impedem o disparo do potencial de ação. Os anestésicos locais atualmente disponíveis, em termos gerais, não se distinguem pela sua ação em diferentes subtipos de canais de sódio, embora a sua potência varie (ver Capítulo 4). Eles bloqueiam os canais de sódio, fechando fisicamente o poro transmembrana, interagindo com resíduos de vários aminoácidos do domínio helicoidal transmembrana S6 da proteína do canal (Catterall e Swanson, 2015).

▼ A atividade dos anestésicos locais é fortemente dependente do pH, aumentando em pH extracelular alcalino (*i. e.*, quando a proporção de moléculas ionizadas é baixa) e reduzindo-se em pH ácido. Isso porque o composto precisa penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio para chegar à extremidade interna do canal de sódio (onde está o local de ligação aos anestésicos locais). Como a forma ionizada não passa pela membrana, a penetração é muito pequena em pH ácido. Uma vez dentro do axônio, é sobretudo a forma ionizada da molécula de anestésico local que se liga ao canal e o bloqueia (Figura 44.2), sendo que a forma ionizada possui fraca atividade de bloqueio do canal. Essa dependência do pH pode ser clinicamente importante, uma vez que o líquido extracelular dos tecidos inflamados é, muitas vezes, relativamente ácido e tais tecidos são, portanto, de algum modo resistentes aos anestésicos locais.

Análises mais profundas da ação dos anestésicos locais (Strichartz e Ritchie, 1987) demonstram que muitos fármacos exibem a propriedade de *bloqueio "dependente do uso"* dos canais de sódio, bem como afetam, até certo ponto, a operação dos canais. Dependência do uso significa que, quanto mais frequentemente os canais são abertos, maior se torna o bloqueio. É uma característica proeminente de ação de muitos fármacos antiarrítmicos da classe I (ver Capítulo 22) e dos antiepilépticos (ver Capítulo 46), e ocorre porque a molécula que causa o bloqueio entra no canal muito mais rapidamente quando ele está aberto do que quando está fechado. Além disso, para os anestésicos locais que se dissociam rapidamente do canal, o bloqueio somente ocorre com frequências elevadas de disparo do potencial de ação, quando o tempo para o fármaco se separar do canal entre os potenciais de ação é muito curto. O canal pode existir em três estados funcionais: em repouso, aberto e inativado (ver Capítulo 4). Muitos anestésicos locais ligam-se mais fortemente ao estado inativado do canal. Por isso, em qualquer potencial de membrana, o equilíbrio entre os canais em estado de repouso e inativos poderá, na presença de um anestésico local, ser privilegiado em relação ao estado inativo, e este fator contribui para o efeito de bloqueio geral, reduzindo o número de canais disponíveis para a abertura e prolongando o período refratário após um potencial de ação.

A passagem de uma série de potenciais de ação, por exemplo, em resposta a um estímulo doloroso, provoca um ciclo entre o estado aberto e o estado inativo, tendo ambos maior probabilidade de se ligarem a moléculas de anestésicos locais do que no estado de repouso; assim, ambos os mecanismos contribuem para o efeito dependente do uso do receptor, o que explica, em parte, o motivo de a transmissão da dor ser bloqueada mais efetivamente do que outras experiências sensoriais.

Anestésicos locais

Região aromática | Ligação éster ou amida | Cadeia lateral com amina básica

Procaína

Cocaína

Tetracaína (ametocaína)

Cinchocaína (dibucaína)

Lidocaína (lignocaína)

Prilocaína

Bupivacaína

Articaína

Benzocaína

QX-314

Figura 44.1 **Estruturas dos anestésicos locais**. A estrutura geral das moléculas de anestésico local consiste em um grupo aromático (*à esquerda*), um grupo éster ou amida (*sombreado em azul*) e um grupo amina (*à direita*).

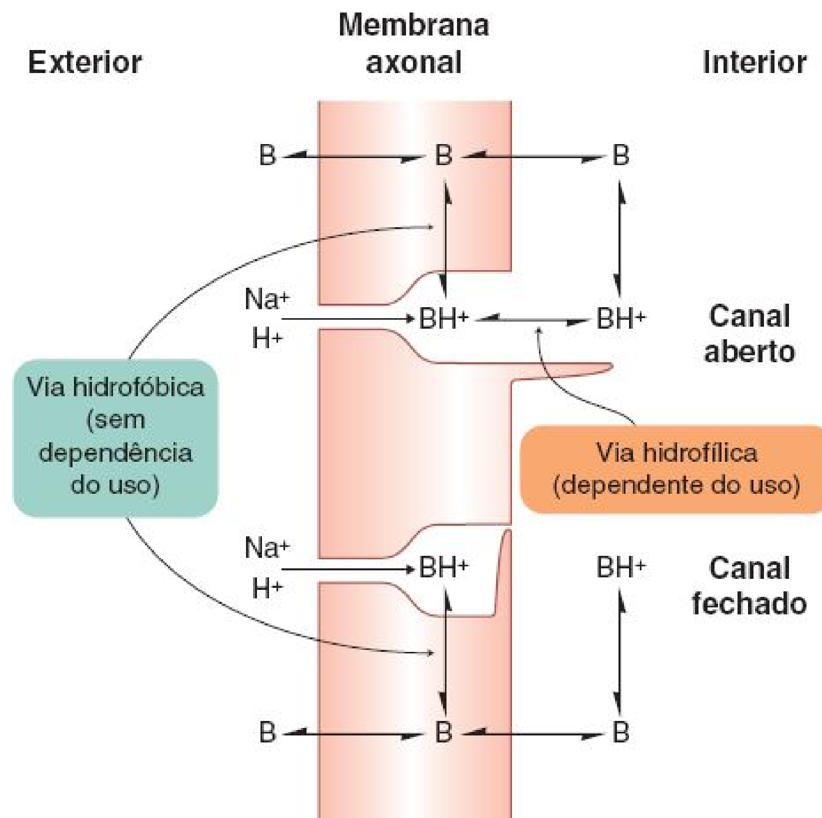


Figura 44.2 **Interação de anestésicos locais com canais de sódio**. O local de bloqueio no canal pode ser alcançado por meio do *gate* (portão) aberto na superfície interna da membrana pela molécula química carregada BH^+ (via hidrofílica) ou diretamente da membrana através de fenestrações na parede do canal pelas espécies não carregadas B (via hidrofílica).

Os anestésicos locais de aminas quaternárias somente funcionam quando atravessam a membrana e os canais devem estar ciclando entre seu estado aberto várias vezes antes que o efeito do bloqueio ocorra. Com os anestésicos locais de aminas terciárias, o bloqueio pode se desenvolver mesmo se os canais não estiverem abertos, e é provável que a molécula bloqueadora (não carregada) consiga chegar ao canal diretamente pela fase da membrana por meio de fenestrações na proteína do canal que permite que moléculas não carregadas acessem o poro do canal no estado de repouso (fechado) ou pelo lado intracelular via canal aberto (ver Figura 44.2).A importância relativa dessas duas vias de bloqueio – a via hidrofóbica da membrana e a via hidrofílica no interior do canal – varia de acordo com a lipossolubilidade do fármaco.

Em geral, os anestésicos locais bloqueiam a condução mais rapidamente em neurofibras de pequeno diâmetro do que em fibras com diâmetros maiores. Como os impulsos nociceptivos são conduzidos por fibras Aδ e C (ver Capítulo 43), a sensação de dor é bloqueada mais rapidamente que outras modalidades sensitivas (tátil, propriocepção etc.). Os axônios motores, tendo diâmetro maior, também são relativamente resistentes. As diferenças de sensibilidade entre diferentes neurofibras, embora facilmente mensuráveis experimentalmente, não são de muita importância prática, e não é possível bloquear a sensibilidade dolorosa sem afetar as outras modalidades sensitivas.

Os anestésicos locais, como seu nome indica, são usados principalmente para produzir bloqueio nervoso local. Em concentrações baixas, são capazes de suprimir a descarga espontânea do potencial de ação em neurônios sensitivos que ocorre na dor neuropática. As propriedades individuais dos anestésicos locais estão resumidas na Tabela 44.1.

Tabela 44.1 Propriedades dos anestésicos locais.

Fármaco	Início	Duração	Penetração no tecido	Meia-vida plasmática (h)	Principais efeitos adversos	Notas
Cocaína	Médio	Média	Boa	Aproximadamente 1	Efeitos cardiovasculares e sobre o SNC em virtude do bloqueio da captura de aminas	Raramente usada, somente como *spray* para o sistema respiratório superior
Procaína	Médio	Curta	Pequena	< 1	SNC: agitação, tremores, ansiedade, ocasionalmente convulsões seguidas por depressão respiratória Sistema cardiovascular: bradicardia e diminuição do débito cardíaco; vasodilatação, que	Primeiro agente sintético Não é mais usado **Cloroprocaína** também é de curta ação e usada para produzir anestesia intratecal

					pode causar colapso circulatório	
Lidocaína (lignocaína)	Rápido	Média	Boa	Aproximadamente 2	Como a procaína, porém menor tendência para causar efeitos no SNC	Amplamente usada para anestesia local Também utilizada por via intravenosa no tratamento de arritmia ventriculares, embora não mais como primeira escolha (ver Capítulo 22)
Mepivacaína	Rápido	Média	Boa	Aproximadamente 2	Como a procaína	Menos vasodilatação (pode ser administrada sem vasoconstritor)
Tetracaína (ametocaína)	Muito lento	Longa	Moderada	Aproximadamente 1	Como a lidocaína	Usada principalmente para a anestesia antes da punção ou canulação venosa
Bupivacaína	Lento	Longa	Moderada	Aproximadamente 2	Como a lidocaína, porém maior cardiotoxicidade	Amplamente usada em virtude da longa duração de ação Ropivacaína é semelhante, com menor cardiotoxicidade Levobupivacaína, recentemente introduzida, causa menor cardiotoxicidade e menor depressão sobre o SNC do que a forma racêmica, bupivacaína
Prilocaína	Médio	Média	Moderada	Aproximadamente 2	Sem atividade vasodilatadora	Amplamente usada, mas não

					Pode causar metemoglobinemia	para analgesia obstétrica por causa do risco de metemoglobinemia neonatal
Articaína	Rápido	Curta	Boa	Aproximadamente 0,5	Como a lidocaína	Uso em odontologia Embora a sua estrutura química contenha uma ligação amida, também contém um grupo éster em uma cadeia lateral (ver Figura 44.1) A hidrólise da cadeia lateral inativa o fármaco

SNC, sistema nervoso central.

Efeitos adversos

Quando utilizados clinicamente como anestésicos locais, os principais efeitos adversos envolvem o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular (ver Tabela 44.1). A sua ação no coração também pode ser relevante no tratamento de arritmias cardíacas (ver Capítulo 22). Embora os anestésicos locais sejam, em geral, administrados de maneira a minimizar sua distribuição para outras partes do corpo, eles são, por fim, absorvidos para a circulação sistêmica. Podem também ser injetados nas veias ou arteríolas de forma errada.

A maioria dos anestésicos locais produz uma mistura de efeitos depressores e estimulantes sobre o SNC. Os efeitos depressores predominam em baixas concentrações plasmáticas, abrindo caminho para a estimulação em concentrações maiores, que resultam em inquietação, tremor e, algumas vezes, convulsões, acompanhadas por efeitos subjetivos, que vão da confusão mental à agitação extrema. Aumentar ainda mais a dose produz profunda depressão do SNC e morte devido à depressão respiratória. O único anestésico local com efeitos acentuadamente diferentes no SNC é a **cocaína** (ver Capítulo 49), que produz euforia em doses bem abaixo daquelas que causam outros efeitos no SNC. Isso se relaciona a seu efeito específico de inibição da captura de monoaminas, efeito este não compartilhado por outros anestésicos locais. A **procaína** é particularmente associada à produção de

efeitos centrais adversos, e tem sido suplantada no uso clínico por agentes como a **lidocaína** e a **prilocaína**. Estudos com a **bupivacaína**, anestésico local de ação prolongada amplamente usado preparado como mistura racêmica de dois isômeros ópticos, sugeriram que seus efeitos sobre o SNC e sobre o coração seriam decorrentes principalmente de isômero *S*(+). O isômero *R*(–) (**levobupivacaína**) comprovou ser mais seguro.

Ação dos anestésicos locais 

- Os anestésicos locais impedem a geração do potencial de ação por bloqueio dos canais de sódio
- Os anestésicos locais são moléculas anfifílicas com um grupo aromático hidrofóbico e um grupo básico amina
- Os anestésicos locais são bases fracas, que provavelmente atuam em sua forma catiônica, mas precisam alcançar seu local de ação, atravessando a bainha nervosa e a membrana axônica, na forma química não ionizada
- Muitos anestésicos locais mostram dependência do uso (a profundidade do bloqueio aumenta com a frequência do potencial de ação). Isso ocorre:
  - Porque as moléculas de anestésico têm acesso ao canal mais rapidamente quando ele está aberto
  - Porque as moléculas de anestésico têm afinidade maior por canais inativados do que por canais em repouso
- A dependência do uso tem importância principalmente em relação aos efeitos antiarrítmicos e antiepilépticos dos bloqueadores dos canais de sódio
- Os anestésicos locais bloqueiam a condução na seguinte ordem: axônios curtos mielinizados, axônios não mielinizados, axônios longos mielinizados. A transmissão nociceptiva e simpática é, portanto, bloqueada primeiro
- O bloqueio dos canais de sódio no músculo cardíaco e nos neurônios do sistema nervoso central é detalhado na terapia de arritmias cardíacas (ver Capítulo 22) e epilepsia (ver Capítulo 46).

Os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais devem-se principalmente à depressão do miocárdio, ao bloqueio de condução e à vasodilatação. A redução de contratilidade do miocárdio provavelmente resulta indiretamente da

inibição da corrente de Na^+ no músculo cardíaco (ver Capítulo 22). A diminuição de $[Na^+]_i$ resultante, por sua vez, reduz as reservas de Ca^{2+} intracelulares (ver Capítulo 4), minimizando a força de contração. A interferência na condução atrioventricular pode resultar em bloqueio cardíaco parcial ou completo, bem como em outros tipos de arritmias. A **ropivacaína** apresenta menor cardiotoxicidade do que a bupivacaína.

Vasodilatação, afetando principalmente arteríolas, deve-se, em parte, ao efeito direto sobre o músculo liso vascular e, em parte, à inibição da parcela simpática do sistema nervoso. Isto leva à queda na pressão arterial, que pode ser súbita e colocar a vida em risco. A cocaína é exceção com respeito a efeitos cardiovasculares em virtude de sua capacidade de inibir a captura de norepinefrina (ver Capítulo 15), intensificando a atividade simpática, levando a taquicardia, vasoconstrição, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial.

Algumas vezes, há reações de hipersensibilidade com os anestésicos locais, geralmente sob a forma de dermatite alérgica, mas raramente como reação anafilática aguda. Outros efeitos adversos específicos de fármacos em particular incluem irritação das mucosas (cocaína) e metemoglobinemia (que ocorre depois de grandes doses de prilocaína, em virtude da produção de um metabólito tóxico).

ASPECTOS FARMACOCINЙTICOS

Os anestésicos locais variam muito na rapidez com que penetram nos tecidos, e isso afeta a taxa em que causam bloqueio nervoso quando neles injetados, a taxa de início de ação e a recuperação da anestesia (ver Tabela 44.1; Becker e Reed, 2012). Também afeta sua utilidade como anestésicos de superfície para aplicação a mucosas.

A maioria dos anestésicos locais ligados a ésteres (p. ex., a **tetracaína**) é rapidamente hidrolisada pela colinesterase plasmática, de modo que sua meia-vida no plasma é curta. A procaína – agora raramente usada – é hidrolisada em ácido *p*-aminobenzoico, um precursor do folato que interfere no efeito antibacteriano das sulfonamidas (ver Capítulo 52). Os fármacos ligados a amidas (p. ex., lidocaína e prilocaína) são metabolizados principalmente no fígado, geralmente por *N*-desalquilação, e não por clivagem da ligação amida, e os metabólitos costumam ser farmacologicamente ativos.

A **benzocaína** é um anestésico local incomum, de solubilidade muito baixa, usado como pó para curativo em úlceras de pele dolorosas ou como pastilhas para a garganta. Esse fármaco é lentamente liberado e produz anestesia de superfície com longa duração.[1]

As vias de administração, os usos e os principais efeitos adversos dos anestésicos locais estão resumidos na Tabela 44.2.

A maioria dos anestésicos locais tem ação vasodilatadora direta, que aumenta a taxa em que são absorvidos para a circulação sistêmica, expandindo sua toxicidade em potencial e reduzindo sua ação como anestésico local. **Epinefrina**, **fenilefrina** ou **felipressina**, um análogo da vasopressina de curta ação (ver Capítulo 34), podem ser acrescentadas às soluções de anestésico, injetadas localmente para promover vasoconstrição. A epinefrina e a fenilefrina absorvidas na circulação são capazes de provocar efeitos cardiovasculares indesejáveis, tais como taquicardia e vasoconstrição, e a felipressina pode causar constrição das artérias coronárias. Sua utilização em pacientes com doença cardiovascular é contraindicada.

NOVAS ABORDAGENS

O bloqueio específico de subtipos de canais de sódio é visto como estratégia terapêutica promissora para várias patologias clínicas, incluindo epilepsia (ver Capítulo 46), doenças neurodegenerativas e acidente vascular encefálico (ver Capítulo 41), dor neuropática (ver Capítulo 43) e miopatias (ver Capítulo 22). À medida que aumenta o conhecimento do papel de subtipos específicos de canais de sódio em diferentes situações fisiopatológicas, também aumenta a probabilidade de serem desenvolvidos agentes bloqueadores seletivos para uso em diferentes situações clínicas.

▼ Os anestésicos locais carregados não atravessam a membrana plasmática e, desse modo, quando aplicados no exterior dos nervos, não inibem o desencadeamento do potencial de ação. No entanto, podem penetrar nas células através dos poros dos canais de TRP como o TRPV1 (ver Capítulo 43). Uma vez que os canais TRPV1 estão principalmente localizados nos neurônios sensoriais, transportando informação da dor, levanta-se a possibilidade de aplicação de um anestésico local, como QX-314 em conjunto com um ativador TRPV1, e assim permitir que o anestésico local penetre e bloqueie os canais de sódio apenas nos neurônios nociceptivos, resultando no bloqueio da sensação de dor sem afetar os nervos motores, autônomos ou outros.

Tabela 44.2 Métodos de administração, usos e efeitos adversos de anestésicos locais.

Método	Usos	Fármaco(s)	Notas e efeitos adversos
Anestesia de superfície	Nariz, boca, árvore brônquica (geralmente na forma de *spray*), córnea,	Lidocaína, tetracaína (ametocaína), dibucaína, benzocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando usada em áreas extensas e em

	trato urinário, útero (na histeroscopia) Não é muito útil na pele[a]		concentrações elevadas O **cloroetano** (cloreto de etilo) aplicado na pele produz um leve resfriamento e dormência local. Pode ser usado para pequenos procedimentos cirúrgicos
Anestesia infiltrativa	Injeção direta em tecidos de modo a atingir ramos e terminais nervosos Usada em pequenas cirurgias	A maioria	Frequentemente adiciona-se epinefrina ou felipressina, como vasoconstritores (não em dedos das mãos ou dos pés, pelo risco de lesão isquêmica dos tecidos) Apropriada somente para pequenas áreas, caso contrário, há risco de toxicidade sistêmica
Anestesia regional intravenosa	O AL é injetado por via intravenosa distalmente em relação a um manguito garroteando o fluxo sanguíneo; a anestesia mantém-se até que a circulação seja restaurada Usada em cirurgia de membros	Principalmente lidocaína e prilocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando o manguito é desinflado prematuramente; o risco é pequeno se o manguito for mantido inflado por pelo menos 20 minutos
Anestesia por bloqueio do nervo	O AL é injetado próximo aos troncos nervosos (p. ex., plexo braquial, nervos intercostais ou dentários) para produzir perda de sensibilidade periférica Usada em cirurgia, odontologia, analgesia	A maioria	É necessária menor quantidade de AL do que para a anestesia infiltrativa A posição da agulha é importante A instalação da anestesia pode ocorrer lentamente A duração da anestesia pode ser aumentada por adição de vasoconstritor
Anestesia espinal[b]	O AL é injetado no espaço subaracnoide ou intratecal (contendo o líquido cefalorraquidiano) e atua	Principalmente lidocaína	Os principais riscos são bradicardia e hipotensão (em razão do bloqueio simpático), depressão

	nas raízes de nervos espinais e na medula Por vezes associado à glicose (“hiperbárico”) para que a distribuição do anestésico local possa ser controlada nos pacientes inclinados Utilizado em cirurgia no abdome, pelve ou membros inferiores O anestésico local pode ser utilizado isolado ou em conjunto com um anestésico geral para reduzir o estresse Apresenta um bom alívio da dor pós-operatória		respiratória (por ação sobre o nervo frênico ou sobre o centro respiratório); isso pode ser evitado restringindo-se a difusão do AL para a região craniana É comum haver retenção urinária pós-operatória (bloqueio da descarga autônoma pélvica)
Anestesia epidural[c]	O AL é injetado no espaço epidural, bloqueando raízes espinais Usos como na anestesia espinal; também para analgesia obstétrica	Principalmente lidocaína e bupivacaína	Os efeitos adversos são semelhantes aos da anestesia espinal, porém menos prováveis, porque a difusão longitudinal do AL é reduzida É comum a retenção urinária pós-operatória

AL, anestésico local. [a]A anestesia de superfície não responde bem quando é realizada sobre a pele, apesar de uma mistura não cristalina de lidocaína e prilocaína (mistura eutética de anestésicos locais ou EMLA) ter sido desenvolvida para aplicação sobre a pele, produzindo anestesia plena em cerca de 1 hora. A lidocaína está disponível sob a forma de emplastro medicamentoso que pode ser aplicado na pele para reduzir a dor em casos como neuralgia pós-herpética (herpes-zóster). [b]A utilização da anestesia espinal está sendo preterida em relação à via epidural. [c]A administração intratecal ou epidural de uma associação de AL com opioide (ver Capítulo 43) produz analgesia mais eficaz do que a que pode ser conseguida com opioide isoladamente. Apenas uma pequena concentração de AL é necessária, insuficiente para promover perda sensorial apreciável ou outros efeitos adversos. O mecanismo desse sinergismo é desconhecido, mas a associação mostrou-se útil no tratamento da dor.

OUTROS FБRMACOS QUE AFETAM OS CANAIS DE SYDIO

TETRODOTOXINA E SAXITOXINA

▼ A tetrodotoxina (TTX) é produzida por uma bactéria marinha e acumula-se nos tecidos de um peixe venenoso do Pacífico, o baiacu (*puffer fish*). O baiacu é visto no Japão como iguaria especial, em parte pela sensação de formigamento que vem depois que se come a carne do peixe. Para servi-lo em restaurantes públicos, contudo, o *chef* precisa ser registrado como suficientemente habilitado a remover os órgãos tóxicos (especialmente fígado e ovários), de modo a tornar a carne segura para ser consumida. A intoxicação acidental por TTX, não obstante, é muito comum. Registros históricos de longas viagens marítimas continham referência a crises intensas de fraqueza, evoluindo para paralisia completa e morte, causadas pela ingestão de baiacu. Foi sugerido que os pós utilizados por praticantes de vudu para induzir a zumbificação podem conter TTX, porém isso é contestado.

A saxitoxina (STX) é produzida por um microrganismo marinho que, algumas vezes, prolifera em grande número e até muda a cor do mar, causando o fenômeno da *maré vermelha*. Em tais ocasiões, moluscos com conchas podem acumular a toxina e tornar-se venenosos para o homem.

Essas toxinas, diferentemente dos anestésicos locais, atuam exclusivamente pelo lado de fora da membrana. Ambas são moléculas complexas, exibindo uma metade guanidínio com carga positiva. O íon guanidínio é capaz de passar pelos canais de sódio controlados por voltagem, e essa parte da molécula de TTX ou STX aloja-se no canal, enquanto o restante da molécula bloqueia sua abertura externa. A maneira como a TTX inibe os canais de sódio pode ser comparada a uma rolha de champanhe. Diferentemente dos anestésicos locais, não há interação do controle de ativação e das reações de bloqueio com TTX ou STX – suas associação e dissociação são independentes de o canal estar aberto ou fechado. Alguns canais sensíveis à voltagem, expressos no músculo cardíaco ou suprarregulados nos nervos sensoriais na dor neuropática (*i. e.*, $Na_V1.5$, $Na_V1.8$ e $Na_V1.9$), são relativamente insensíveis à TTX (ver Capítulo 43).

Tanto a TTX quanto a STX são inadequadas para uso clínico na função de anestésicos locais, sendo caras de se obter a partir de suas fontes exóticas e por terem pequena penetração nos tecidos, em virtude de sua

lipossolubilidade muito baixa. Contudo, têm sido importantes como instrumentos experimentais para isolamento e clonagem de canais de sódio (ver Capítulo 4).

Efeitos adversos e farmacocinética dos anestésicos locais 

- Os anestésicos locais são ésteres ou amidas. Os ésteres são rapidamente hidrolisados pela esterase plasmática e tecidual, as amidas são metabolizadas no fígado. As meias-vidas plasmáticas, em geral, são curtas, de cerca de 1 a 2 horas
- Os efeitos adversos devem-se principalmente ao escape de anestésicos locais para a circulação sistêmica
- Os principais efeitos adversos são:
  – Efeitos sobre o sistema nervoso central – agitação, confusão, tremores, evoluindo para convulsões e depressão respiratória
  – Efeitos cardiovasculares – depressão do miocárdio e vasodilatação, levando à queda da pressão arterial
  – Reações ocasionais de hipersensibilidade
- Os anestésicos locais variam na rapidez com que penetram nos tecidos e em sua duração de ação. A **lidocaína** (lignocaína) penetra nos tecidos prontamente e é adequada para aplicação na superfície; a **bupivacaína** tem duração de ação particularmente longa.

AGENTES QUE AFETAM A ATIVA3ГO DOS CANAIS DE SУDIO

▼ Várias substâncias modificam o controle da ativação dos canais de sódio de tal modo que *aumentam* a probabilidade de abertura desses canais (Hille, 2001). Elas incluem várias toxinas, principalmente de pele de rã (p. ex., batracotoxina), venenos de escorpião ou de anêmona-do-mar; alcaloides de plantas, como a **veratridina**; e inseticidas, como o DDT e as piretrinas. Facilitam a ativação dos canais de sódio, de modo que eles se abrem em potenciais mais negativos, próximos ao potencial de repouso normal; também inibem a inativação, assim, os canais deixam de se fechar caso a membrana continue despolarizada. A membrana, desse modo, fica hiperexcitável, e o potencial de ação prolonga-se. A princípio, ocorrem descargas espontâneas, mas as células

finalmente tornam-se permanentemente despolarizadas e inexcitáveis. Essas substâncias afetam o coração, produzindo extrassístoles e outras arritmias, culminando em fibrilação; elas também causam descargas espontâneas no nervo e no músculo, levando a contrações e a convulsões. A lipossolubilidade muito elevada de certas substâncias, como o DDT, as torna eficazes como inseticidas, pois são prontamente absorvidas através do tegumento. Fármacos dessa classe são úteis como instrumentos experimentais para estudar os canais de sódio, mas não têm usos clínicos.

Usos clínicos dos anestésicos locais 

- Os anestésicos locais podem ser infiltrados em partes moles (p. ex., na gengiva) ou bloquear um nervo ou plexo nervoso
- A coadministração de um vasoconstritor (p. ex., **epinefrina**) prolonga o efeito local
- Fármacos lipossolúveis (p. ex., **lidocaína**) são absorvidos das mucosas e usados como anestésicos de superfície
- A **bupivacaína** tem início de ação lento, mas longa duração. Costuma ser usada para bloqueio epidural (p. ex., para bloqueio epidural contínuo durante o trabalho de parto) e anestesia espinal. Seu isômero, a **levobupivacaína**, é menos cardiotóxico se for administrado inadvertidamente em um vaso sanguíneo.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Becker, D.E., Reed, K.L., 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth. Progr. 59, 90–102. (*Breve revisão sobre a farmacologia de anestésicos locais com uma perspectiva odontológica*)

Catterall, W.A., Swanson, T.M., 2015. Structural basis for pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. Mol. Pharmacol. 88, 141–150. (*Revisa avanços recentes do nosso conhecimento da estrutura dos canais de sódio que explica como os anestésicos locais entram na região do poro do canal e se ligam a esta*)

Hille, B., 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer, Sunderland. (*Excelente manual, escrito de forma clara. A informação que contém é muito relevante ainda nos dias atuais*)

Strichartz, G.R., Ritchie, J.M., 1987. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues. Handb. Exp. Pharmacol. 81, 21–52. (*Excelente revisão das ações dos anestésicos locais – outros artigos do mesmo volume abordam mais aspectos clínicos*)

[1] A benzocaína também é utilizada em preservativos de *endurance* para atrasar a ejaculação.

Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos 45

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo discutimos a natureza da ansiedade e os fármacos usados para tratá-la (fármacos ansiolíticos), assim como os fármacos utilizados para tratar a insônia (fármacos hipnóticos). Historicamente, havia sobreposição entre esses dois grupos que frequentemente causavam um grau de sedação e sonolência. Os novos fármacos ansiolíticos têm muito menos efeito sedativo, e outros fármacos hipnóticos foram introduzidos sem os efeitos ansiolíticos. Muitos dos fármacos utilizados para tratar a ansiedade foram desenvolvidos primeiramente, e são ainda utilizados para tratar outros transtornos como a depressão (ver Capítulo 48), a epilepsia (ver Capítulo 46) e a esquizofrenia (ver Capítulo 47). Neste capítulo iremos nos concentrar no seu uso como ansiolíticos.

NATUREZA DA ANSIEDADE E SEU TRATAMENTO

A resposta normal a estímulos ameaçadores engloba vários componentes que incluem comportamentos de defesa, reflexos autonômicos, despertar e alerta, secreção de corticosteroides e emoções negativas. Nos estados de ansiedade, essas reações ocorrem de maneira antecipatória, muitas vezes independentemente dos estímulos externos. A distinção entre um estado "patológico" e um estado "normal" de ansiedade não é clara, mas representa o ponto em que os sintomas interferem na realização de tarefas produtivas normais. O termo "ansiedade" é aplicado a muitos transtornos distintos. Uma

divisão útil dos transtornos da ansiedade pode ajudar a explicar por que os diferentes tipos de ansiedade respondem de forma distinta a diferentes fármacos em (i) transtornos que envolvem *medo* (ataques de pânico e fobias) (ii) e naqueles que envolvem um sentimento mais generalizado de *ansiedade* (muitas vezes classificados como transtornos de ansiedade generalizada).

Os transtornos de ansiedade reconhecidos clinicamente incluem os seguintes:

- *Transtorno de ansiedade generalizada* (estado permanente de ansiedade excessiva em que falta uma razão ou um foco definido)
- *Transtorno de ansiedade social* (medo de estar e de interagir com outras pessoas)
- *Fobias* (medo excessivo de objetos ou situações específicas, por exemplo, cobras, espaços abertos, andar de avião)
- *Transtorno de pânico* (ataques súbitos de medo aterrador que ocorrem em associação com sintomas somáticos exuberantes, tais como sudação, taquicardia, dor torácica, tremor e sensação de sufocamento). Esses ataques podem ser induzidos, mesmo em indivíduos normais, pela infusão de lactato de sódio, e essa condição parece ter um componente genético.

Transtornos relacionados incluem:

- *Transtorno de estresse pós-traumático* (PTSD; do inglês, *post-traumatic stress disorder*; distúrbio desencadeado por uma lembrança de experiências passadas estressantes)
- *Transtorno obsessivo-compulsivo* (comportamentos compulsivos ritualistas desencadeados por ansiedade irracional, p. ex., medo de contaminação).

A descrição extensiva dos transtornos de ansiedade pode ser encontrada no DSM-5.[1]

É necessário enfatizar que o tratamento desses transtornos geralmente envolve abordagens psicológicas, assim como o tratamento com fármacos. Ao longo da última década, o tratamento farmacológico da ansiedade mudou

da utilização dos agentes ansiolíticos/hipnóticos tradicionais (*i. e.*, benzodiazepínicos e barbitúricos) para o uso de fármacos também utilizados para tratar outros distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (p. ex., fármacos antidepressivos, antiepilépticos e antipsicóticos) ou agonistas dos receptores 5-hidroxitriptamina $(5\text{-HT})_{1A}$ (p. ex., **buspirona**) que não têm efeito hipnótico. Além disso, os benzodiazepínicos, ao mesmo tempo que são fármacos ansiolíticos eficazes, têm a desvantagem de causar efeitos secundários não desejáveis, como amnésia, capacidade de induzirem tolerância e dependência física, assim como serem substâncias de uso abusivo. Eles são também ineficazes em tratar a depressão que ocorre juntamente com ansiedade. Ao contrário dos antidepressivos e da buspirona, que necessitam de tratamento por 3 semanas ou mais para mostrar algum efeito terapêutico, os benzodiazepínicos atuam em 30 minutos, de modo que podem ser úteis para pacientes que requeiram tratamento agudo, e podem ser tomados "conforme necessário".

Nos anos mais recentes, um número infinito de bebidas de "relaxamento" contendo neurotransmissores do SNC, seus precursores ou outros hormônios e aminoácidos foi colocado no mercado sem qualquer evidência de eficácia.[2]

MEDIDA DA ATIVIDADE ANSIOLHTICA

MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DA ANSIEDADE

Em adição ao componente subjetivo (emocional) da ansiedade humana, existem efeitos comportamentais e fisiológicos mensuráveis que também ocorrem em animais experimentais. Em termos biológicos, a ansiedade induz uma forma particular de comportamento inibitório que ocorre em resposta a novos estímulos ambientais ameaçadores ou dolorosos. Nos animais, esse comportamento inibitório pode tomar a forma de imobilidade ou supressão de uma resposta comportamental, tais como pressionar uma barra para obter comida. Um rato colocado em um ambiente não familiar normalmente responde ficando imóvel apesar de alerta (comportamento de supressão) durante um determinado período, o que pode representar "ansiedade" produzida por um ambiente estranho. Essa imobilidade é

reduzida se os fármacos ansiolíticos forem administrados. O “labirinto em T elevado” é um teste largamente utilizado (Figura 45.1). Dois braços da cruz horizontal elevada são fechados e os outros são abertos. Normalmente, os ratos passam a maior parte do tempo nos braços fechados e evitam os braços abertos (com medo, provavelmente, de cair ou ser atacados). A administração de fármacos ansiolíticos aumenta o tempo despendido nos braços abertos e também o número de entradas nos braços abertos, mas sem aumento na atividade motora.

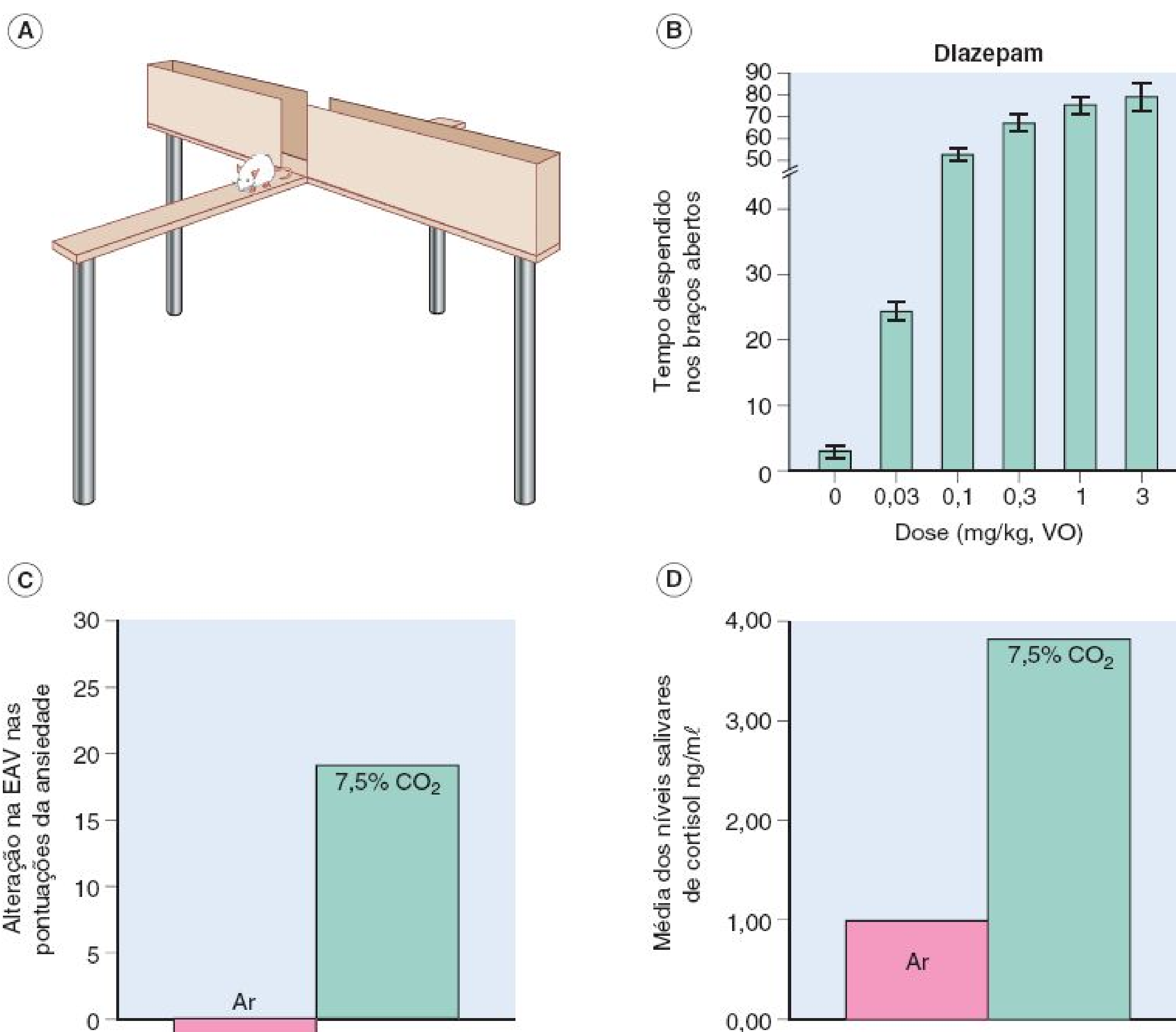


Figura 45.1 **Testes de ansiedade. A.** Ilustração do labirinto em T elevado com os braços abertos e fechados. **B**. Efeito do diazepam no tempo despendido pelos ratos nos braços abertos no teste do labirinto elevado. Cada barra representa o tempo despendido com movimento nos braços abertos

durante um período de teste de 5 minutos. **C** e **D**. Efeito da respiração de CO_2 a 7,5% durante 20 minutos na ansiedade, medido em uma escala analógica visual (EAV), e os níveis salivares de cortisol em indivíduos humanos. (Painel (B), dados retirados de Kapus *et al*., 2008. Psychopharmacology 198, 2231-2241; Painéis C e D, dados retirados de K. Seddon *et al*., 2011. J. Psychopharmacol. 25, 43-51.)

Testes de conflito também podem ser utilizados. Por exemplo, um rato treinado para pressionar uma barra de forma repetitiva para obter comida normalmente atinge uma taxa de resposta elevada e consistente. Um elemento de conflito é depois introduzido: a cada determinado intervalo, indicado por um estímulo auditivo, a pressão da barra resulta em uma "punição" ocasional na forma de um choque elétrico em adição a uma recompensa de comida. Normalmente, o rato deixa de pressionar a barra (inibição comportamental), e assim evita o choque, sempre que o sinal soa. O efeito do fármaco ansiolítico é aliviar esse efeito supressivo para que o rato continue a pressionar a barra para a recompensa, apesar da "punição". Outros tipos de fármacos psicotrópicos, assim como os fármacos analgésicos, não são eficazes. Outra evidência confirma que os fármacos ansiolíticos afetam o nível de inibição comportamental produzido pela "situação contraditória", mais do que simplesmente elevar o limiar da dor.

Alguns desses modelos de ansiedade podem medir mais o medo que a ansiedade generalizada, o que ocorre em seres humanos na ausência de estímulos específicos. Para se desenvolverem novos fármacos ansiolíticos, é importante dispor de testes animais que sejam bons guias de eficácia em seres humanos, e muitos esforços têm sido feitos no desenvolvimento e na validação desses testes (Ramos, 2008; Ennaceur e Chazot, 2016).

TESTES EM SERES HUMANOS

Vários testes subjetivos de *escalas de ansiedade* foram criados com base em questionários padronizados. As reações galvânicas da pele – uma medida da secreção de suor – são também utilizadas para monitorar a ansiedade. Testes neuropsicológicos foram desenvolvidos para investigar vieses emocionais e atencionais associados a respostas emotivas a faces e palavras. Uma experiência semelhante a um ataque de pânico pode ser induzida em muitos indivíduos pela respiração de um nível elevado de CO_2, normalmente pela

respiração prolongada de CO_2 a 7,5% ou pela inalação isolada de CO_2 a 35% (ver Figura 45.1). Esses testes têm confirmado a eficácia de muitos fármacos ansiolíticos, mas o tratamento com placebo também produz, muitas vezes, respostas altamente significativas.

Tabela 45.1 **Características dos benzodiazepínicos em seres humanos.**

Fármaco (s)	Meia-vida do composto de origem (h)	Metabólito ativo	Meia-vida do metabólito (h)	Duração total da ação	Principal(is) utilização(ões)
Midazolam[a]	2 a 4	Derivado hidroxilado	2	Ultracurta (< 6 horas)	Hipnótico Midazolam usado como anestésico intravenoso e anticonvulsivante
Zolpidem[b]	2	Não	–	Ultracurta (~ 4 horas)	Hipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8 a 12	Não	–	Curta (12 a 18 horas)	Ansiolítico, hipnótico. Lorazepam é usado como anticonvulsivante
Alprazolam	6 a 12	Derivado hidroxilado	6	Média (24 horas)	Ansiolítico, antidepressivo
Nitrazepam	16 a 40	Não	–	Média	Ansiolítico, hipnótico[c]
Diazepam, clordiazepóxido	20 a 40	Nordazepam	60	Longa (24 a 48 horas)	Ansiolítico, relaxante muscular Diazepam usado como anticonvulsivante

Flurazepam	1	Desmetil-flurazepam	60	Longa	Ansiolítico, hipnótico[c]
Clonazepam	50	Não	–	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico (especialmente na mania)

[a]Outro benzodiazepínico de ação de curta duração, triazolam, foi retirado do mercado no Reino Unido devido aos seus efeitos adversos. [b]O zolpidem não é um benzodiazepínico, mas atua de forma semelhante. A zopiclona e a zaleplona são semelhantes. [c]Em decorrência de sua longa meia-vida, a sonolência é comum ao acordar.

A versão humana do teste de conflito descrito anteriormente envolve a substituição de comida por dinheiro e o uso de choques elétricos graduados como punição. Assim como nos ratos, a administração de diazepam aumenta a taxa de pressão do botão pelo dinheiro durante os períodos em que a punição estava ativa, apesar de os indivíduos não relatarem nenhuma alteração na dor do choque elétrico.

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR A ANSIEDADE

Os principais grupos de fármacos são os seguintes:

- Antidepressivos (ver Capítulo 48 para detalhes). Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (5-HT) (ISRS; p. ex., **escitalopram**, **sertralina** e **paroxetina**) e inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina (ISRSN; p. ex., **venlafaxina e duloxetina**) são efetivos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, fobias, transtorno da ansiedade social, distúrbio do estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo. Outros antidepressivos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase [IMAO]) são também eficazes, mas um perfil de efeitos adversos mais baixo favorece o uso dos ISRS. Esses agentes têm

a vantagem adicional de reduzir a depressão, que está frequentemente associada à ansiedade

- **Benzodiazepínicos**. Utilizados para tratar a ansiedade generalizada. Aqueles usados para tratar a ansiedade têm meia-vida biológica longa (Tabela 45.1). Eles podem ser usados durante a estabilização de um paciente que utiliza ISRS
- A **gabapentina** e a **pregabalina** são usadas para tratar o transtorno de ansiedade generalizada, embora dados de ensaios sobre a gabapentina sejam limitados. Outros fármacos antiepilépticos, tais como **tiagabina**, **valproato** e **levetiracetam** (ver Capítulo 46), podem também ser eficazes no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada
- **Buspirona**. Esse agonista do receptor 5-HT_{1A} é eficaz no transtorno da ansiedade generalizada, mas ineficaz no tratamento das fobias e nos estados de ansiedade grave
- Alguns antipsicóticos atípicos (ver Capítulo 47), tais como **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina** e **ziprasidona**, podem ser eficazes no transtorno da ansiedade generalizada e no transtorno do estresse pós-traumático
- Antagonistas β-adrenorreceptores (p. ex., **propranolol**; ver Capítulo 15). Estes são usados para tratar algumas formas de ansiedade, particularmente quando sintomas físicos como sudação, tremor e taquicardia são incapacitantes.[3] Sua eficácia depende do bloqueio das respostas simpáticas periféricas, mais do que efeitos centrais.

Antidepressivos (ver Capítulo 48), antiepilépticos (ver Capítulo 46), antipsicóticos ver Capítulo 47) e antagonistas beta-adrenérgicos (ver Capítulo 15) são descritos detalhadamente em outros capítulos deste livro. Aqui iremos concentrar-nos primeiro na forma como os ISRS e a buspirona exercem a sua atividade ansiolítica, e depois discutir em detalhe os benzodiazepínicos, cujo uso primário é para tratar a ansiedade.

Classes de fármacos ansiolíticos 

- Fármacos antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS], inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina [ISRSN], antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase [IMAO] – ver Capítulo 48) são agentes ansiolíticos eficazes
- Os benzodiazepínicos são utilizados para tratar ansiedade aguda e insônia
- A **gabapentina** e a **pregabalina** são fármacos com propriedades ansiolíticas
- A **buspirona** é um agonista do receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT)1A com atividade ansiolítica, mas tem pouco efeito sedativo
- Alguns agentes antipsicóticos (p. ex., **quetiapina**) podem ser úteis para tratar algumas formas de ansiedade, mas têm efeitos adversos significativos
- Os antagonistas beta-adrenergicos (p. ex., **propranolol**) são utilizados principalmente para reduzir os sintomas físicos da ansiedade (tremor, palpitações etc.); não têm efeito no componente afetivo.

EFEITO ANSIOLHTICO TARDIO DOS ISRS E DA BUSPIRONA

Os efeitos ansiolóticos dos ISRS (p. ex., **escitalopram** e **sertralina**) e da **buspirona** não são imediatos, levando dias ou semanas para se desenvolver após começar uma terapia farmacológica, sugerindo que sejam importantes as respostas adaptativas aos efeitos iniciais desses fármacos que se desenvolvem ao longo do tempo.

A buspirona é um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} (ver Capítulo 16) e também se liga a receptores dopaminérgicos, mas é provável que as ações relacionadas com os receptores 5-HT sejam mais importantes na supressão da ansiedade, porque compostos experimentais relacionados (p. ex., ipsapirona e gepirona), que são altamente específicos para os receptores 5-HT_{1A}, mostram atividade ansiolítica semelhante em animais experimentais.

Os receptores 5-HT_{1A} são expressos no corpo celular e em dendritos de neurônios que contêm receptores 5-HT, em que eles atuam como autorreceptores inibitórios, assim como são expressos em outros tipos de neurônios (p. ex., nos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*), em que, com outros tipos de receptores 5 HT (ver Capítulo 40), eles medeiam as ações pós-sinápticas da 5 HT. Os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos são altamente expressos nos circuitos corticolímbicos implicados no comportamento emocional. Uma teoria de como os ISRS e a buspirona produzem o seu efeito ansiolítico retardado é que, ao longo do tempo, eles induzem dessensibilização dos autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, resultando em aumento da excitação serotoninérgica dos neurônios e no aumento da liberação de 5-HT (ver Capítulo 48, Figura 48.3). Isso também pode explicar por que, precocemente no tratamento da ansiedade, pode ocorrer agravamento por esses fármacos devido à ativação inicial dos autorreceptores 5-HT_{1A} e inibição da liberação de 5-HT. Essa teoria de dessensibilização poderia predizer por que um antagonista 5-HT_{1A} que bloquearia a ação do 5-HT nos autorreceptores 5-HT_{1} , e assim aumentaria rapidamente a liberação de 5-HT, poderia ser ansiolítico sem o início de ação retardado. Foram desenvolvidos fármacos combinados antagonistas 5-HTA_{1A} com propriedades dos ISRS, mas não se mostraram eficazes nos seres humanos, porque eles bloqueiam os autorreceptores e os receptores pós-sinápticos, o último efeito contribuindo para bloquear o efeito benéfico do primeiro. Níveis elevados de 5-HT também induzem adaptações pós-sinápticas. Os receptores 5-HT_{2} também foram implicados, cuja infrarregulação pode ter uma ação ansiolítica importante. Os fármacos antagonistas dos receptores 5-HT_{2} e 5.HT_{3} estão sendo submetidos a ensaios clínicos para tratar a ansiedade.

A buspirona inibe a atividade dos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* (ver Capítulo 40) e assim interfere nas reações de excitação. Tem efeitos secundários muito diferentes dos efeitos dos benzodiazepínicos. Não causa sedação nem incoordenação motora, não foram relatados efeitos de tolerância nem efeitos de privação. Os seus principais efeitos adversos são náuseas, tonturas, cefaleias e inquietação, geralmente sendo menos incômodos que os efeitos secundários dos benzodiazepínicos. A buspirona

não apresenta efeito de síndrome de privação dos benzodiazepínicos (p. 576), presumivelmente porque ela age por meio de um mecanismo diferente. Assim, ao mudar do tratamento de um benzodiazepínico para o tratamento com buspirona, a dose de benzodiazepínico deve ser reduzida gradualmente.

Antidepressivos e agonistas 5-HT1A como fármacos ansiolíticos 

- Efeitos ansiolíticos demoram dias ou semanas para se desenvolver
- Antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS], inibidores da recaptação de serotonina/ norepinefrina [ISRSN], antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase [IMAO] – ver Capítulo 48):
  – Tratamentos eficazes para transtorno da ansiedade generalizada, fobias, ansiedade social e transtorno do estresse pos-traumatico
  – Podem também reduzir a depressão associada à ansiedade
- **Buspirona** é um potente agonista nos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT)1A:
  – É um tratamento eficaz no transtorno da ansiedade generalizada, mas não nas fobias
  – Os efeitos adversos são menos incômodos que os dos benzodiazepínicos; incluem tonturas, náuseas, cefaleias, mas não sedação ou perda de coordenação.

BENZODIAZEPHNICOS E FБRMACOS ASSOCIADOS

▼ O primeiro benzodiazepínico, o **clordiazepóxido**, foi sintetizado acidentalmente em 1961, o sétimo membro do anel não usual foi produzido como resultado de uma reação malsucedida nos laboratórios Hoffman-La Roche. A sua atividade farmacológica inesperada foi reconhecida em um procedimento de triagem de rotina e os benzodiazepínicos rapidamente se tornaram os fármacos mais prescritos na farmacopeia.

A estrutura química básica dos benzodiazepínicos consiste em um anel de sete membros fundido com um anel aromático, com quatro principais grupos de substituição que podem ser modificados sem perda de atividade. Centenas de componentes foram feitos e testados, e cerca de 20 estão disponíveis para uso clínico, estando os mais importantes listados na Tabela 45.1. Eles são basicamente similares nas suas ações farmacológicas, apesar de algum grau de seletividade ter sido relatado. Por exemplo, o **clonazepam** mostrou atividade anticonvulsivante com efeitos sedativos menos acentuados. Do ponto de vista clínico, as diferenças no comportamento farmacocinético entre os diferentes benzodiazepínicos (ver Tabela 45.1) são mais importantes que as diferenças no perfil de atividade. Foram descobertos fármacos com uma estrutura similar, que revertem os efeitos dos benzodiazepínicos, por exemplo o **flumazenil** (ver adiante).

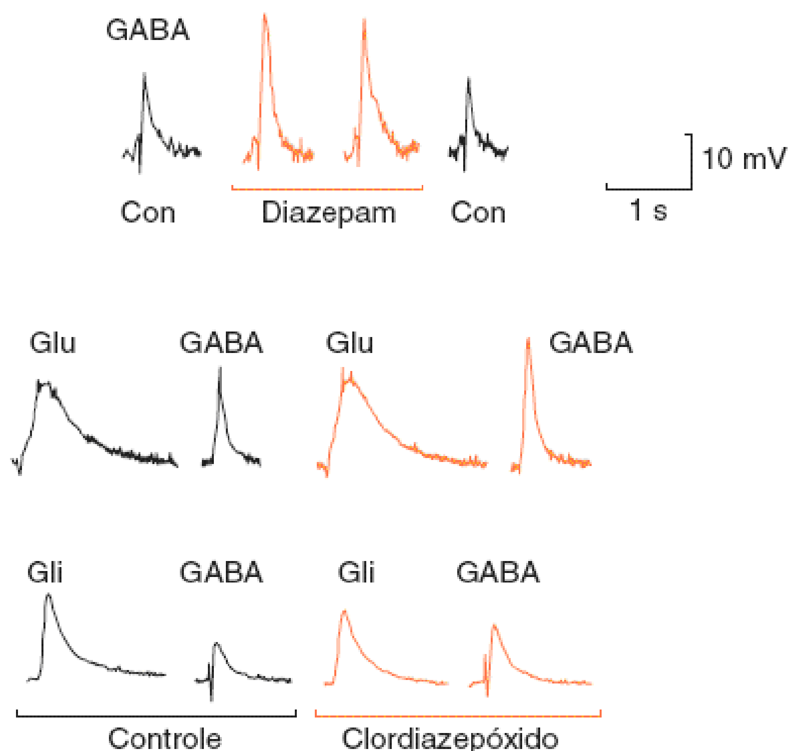


Figura 45.2 Efeito potenciador dos benzodiazepínicos e do clordiazepóxido na ação do GABA. Os fármacos foram aplicados por iontoforese para a cultura de neurônios da medula espinal de ratos, através de micropipetas colocadas próximo às células. A membrana foi polarizada para –90 mV, e as células foram carregadas com Cl^- do microeletrodo que registra, desse modo, os aminoácidos inibitórios (GABA e glicina [Gli]) assim como os excitatórios (glutamato [Glu]) que causam respostas de despolarização. O efeito potenciador do diazepam é restrito às respostas GABA, as respostas do glutamato e da glicina não são afetadas. *Con*, controle.

O termo "benzodiazepínico" refere-se a uma estrutura química distinta. Também discutidos aqui são os "fármacos Z", tais como **zaleplona**, **zolpidem** e **zopiclona**[4] bem como **abecarnila** – uma β-carbolina (não autorizada para uso clínico) – que têm diferentes estruturas químicas, mas que se ligam aos mesmos locais que os benzodiazepínicos.

Mecanismo de aзro

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente nos receptores $GABA_A$ (ver Capítulo 39), que medeiam a transmissão sináptica inibitória através do SNC. Eles atuam como moduladores alostéricos positivos (ver Capítulo 2) para facilitar a abertura dos canais de cloreto GABA-ativados, aumentando, assim, a resposta ao GABA (ver Capítulo 39, Figura 39.5). Eles se ligam especificamente a um ponto modulador do receptor, distinto dos pontos do GABA (ver Figura 45.3) e atuam alostericamente para aumentar a afinidade do GABA pelo receptor. Registros de canais únicos mostram um aumento da frequência de abertura dos canais por uma determinada concentração de GABA, mas não mostram qualquer alteração na condutância ou no tempo médio de abertura, consistente com o efeito da ligação do GABA e não com o mecanismo de abertura do canal. Os benzodiazepínicos não afetam os receptores para outros aminoácidos, tais como a glicina ou o glutamato (Figura 45.2).

▼ O receptor $GABA_A$ é um canal iônico dependente da voltagem (ver Capítulo 3) que depende de um conjunto pentamérico de diferentes subunidades, as principais sendo α, β

e (ver Capítulo 39). O receptor $GABA_A$ deve ser visualizado como uma família de receptores, uma vez que existem seis subtipos diferentes da subunidade α, três subtipos da β e três subtipos da . Apesar de o potencial número de combinações ser grande, certas combinações predominam no cérebro adulto (ver Capítulo 39). As diversas combinações ocorrem em diferentes partes do cérebro, têm funções fisiológicas distintas e diferenças sutis nas suas propriedades farmacológicas.

Os benzodiazepínicos ligam-se por meio da interface entre as subunidades α e β, mas apenas aos receptores que contêm as subunidades 2 e α1, α2, α3 ou α5. Abordagens genéticas têm sido utilizadas para estudar as funções das diferentes subunidades nos efeitos distintos comportamentais dos benzodiazepínicos. As análises comportamentais dos ratos com várias mutações das subunidades do receptor $GABA_A$ indicam que os receptores contendo a subunidade α1 medeiam os efeitos anticonvulsivantes, sedativos/hipnóticos e aditivos, mas não o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos; enquanto os receptores que contêm a subunidade α2 medeiam o efeito ansiolítico, os receptores contendo as subunidades α2, α3 e α5 medeiam o relaxamento muscular e os receptores contendo as subunidades α1 e α5 medeiam os efeitos amnésicos (Tan et al., 2011).

O próximo passo óbvio foi tentar o desenvolvimento de fármacos seletivos para cada subunidade. Infelizmente, isso foi difícil, devido às semelhanças estruturais entre o ponto a que se ligam os benzodiazepínicos nas diferentes subunidades α. A seletividade da subunidade α de alguns benzodiazepínicos é mostrada na Tabela 45.2. Era esperado que a eficácia seletiva para os receptores que contêm a subunidade α2 fosse produzir fármacos ansiolíticos sem os feitos indesejados da sedação e da amnésia. No entanto, esses compostos ainda não foram

transformados em agentes terapêuticos para seres humanos (Skolnick, 2012). **Pagoclona**, conhecido por ser agonista puro da subunidade α3 com menor eficácia nas subunidades α1, α2 e α5, tem pouca ou nenhuma ação sedativa/hipnótica ou amnésica. Ensaios clínicos desse fármaco como um tratamento para a gagueira provaram ser ineficazes.

Os pontos periféricos de ligação dos benzodiazepínicos não associados aos receptores GABA estão presentes em muitos tecidos. O alvo é uma proteína conhecida como *proteína translocadora* localizada primariamente nas membranas mitocondriais.

Antagonismo e modulaзro alostйrica negativa

O **flumazenil** é um composto tipo benzodiazepínico que compete com os benzodiazepínicos no seu local de ligação aos receptores $GABA_A$, antagonizando, assim, os seus efeitos. Esse composto foi originalmente relatado como tendo ausência de efeitos no comportamento ou nas convulsões induzidas por fármacos quando administrado isoladamente, embora mais tarde tenha sido descoberto que ele tem alguma atividade “ansiogênica” e pró-convulsivante que pode indicar que tenha uma atividade moduladora alostérica negativa fraca. O flumazenil pode ser usado para reverter o efeito da intoxicação por benzodiazepínicos (normalmente usado apenas se a respiração estiver gravemente deprimida) ou para reverter o efeito dos benzodiazepínicos, como o midazolam utilizado para pequenos procedimentos cirúrgicos. O flumazenil age rápida e eficazmente quando injetado, mas o seu efeito dura apenas 2 horas, por isso a sonolência tende a desaparecer. As convulsões podem ocorrer nos pacientes tratados com flumazenil e isso é mais frequente nos pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 48). Os achados de que o flumazenil melhora o estado mental de pacientes com doença hepática grave (encefalopatia hepática) e na intoxicação alcoólica não foram confirmados em ensaios clínicos.

Tabela 45.2 **Seletividade da subunidade α do receptor GABAA de alguns benzodiazepínicos utilizados de forma terapêutica.**

Fármaco	Seletividade da subunidade
Diazepam	α1, α2, α3, α4, α5, α6
Flunitrazepam	α1, α2, α5
Midazolam	α1, α2, α3, α4, α5, α6
Zolpidem	α1
Flumazenil	Antagonista nas subunidades α1, α2, α3, α4, α5, α6

(Adaptada de Tan, K.R., Rudolph, U., Lüscher, C., 2011. Hooked on benzodiazepines: GABAA-receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci. 34, 188-197.)

▼ Fármacos que se ligam ao sítio dos benzodiazepínicos e exercem o efeito oposto ao dos benzodiazepínicos convencionais (moduladores alostéricos negativos, ver Capítulo 2) produzem sinais de aumento de ansiedade e convulsões. Estes incluem o etil-β-carbolina-3-carboxilato (βCCE) e o inibidor de ligação ao diazepam (ver adiante), tal como alguns análogos dos benzodiazepínicos. É possível (Figura 45.3) explicar essas complexidades em termos de dois estados-modelo, discutidos no Capítulo 2, assumindo que os receptores existem em duas conformações diferentes, em que apenas uma *(A)* pode ligar moléculas GABA e abrir o canal de cloreto. A outra conformação *(B)* não pode ligar GABA. Normalmente, na ausência de um ligante dos benzodiazepínicos, existe um equilíbrio entre essas duas conformações; a sensibilidade ao GABA está presente, mas é submáxima. É postulado que os moduladores alostéricos positivos (p. ex., diazepam) se ligam preferencialmente à conformação *(A)*, desviando, assim, o equilíbrio em favor de *(A)* e aumentando a sensibilidade ao

GABA. Os moduladores alostéricos negativos ligam-se seletivamente a *(B)* e têm o efeito oposto.

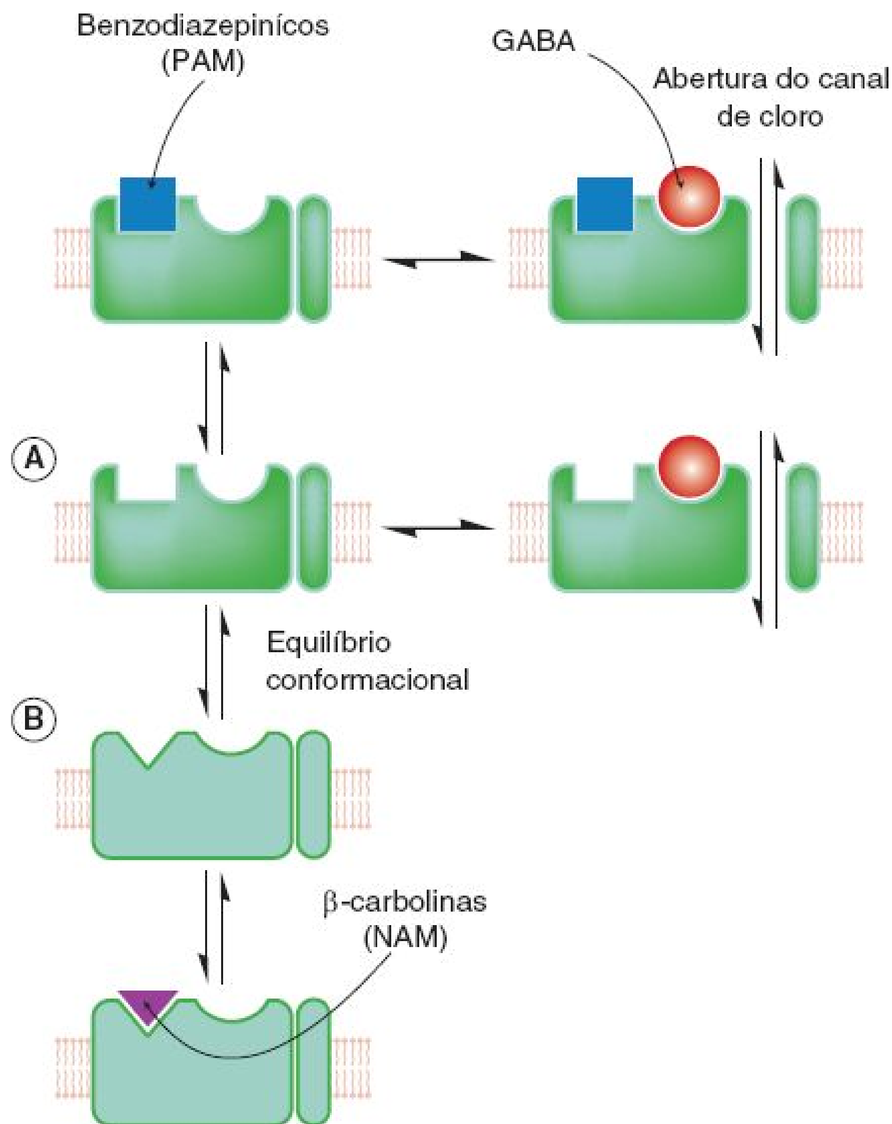


Figura 45.3 **Modelo da interação do receptor benzodiazepínico/GABA$_A$.** Os benzodiazepínicos e fármacos relacionados ligam-se a um local modulador no receptor GABA$_A$ diferente do local de ligação ao GABA. Este modelo descreve um equilíbrio conformacional entre estados em que o local do benzodiazepínico se liga a moduladores alostéricos positivos (PAM) (**A**) e moduladores alostéricos negativos (NAM) (**B**). No último estado, o receptor GABA$_A$ tem afinidade muito reduzida pelo GABA; consequentemente, o canal de cloreto permanece fechado.

Existe um mediador endygeno tipo benzodiazepнnico?

▼ Apesar de esforço científico considerável, a questão se há ligantes endógenos para o local dos benzodiazepínicos, cuja função é regular a ação do GABA, continua sem resposta.

O fato de o **flumazenil** produzir respostas *in vivo* e *in vitro* na ausência de benzodiazepínicos exógenos foi citado para suportar a visão de que deve haver ação tipo benzodiazepínico produzida por ligantes endógenos. No entanto, é possível que haja atividade moduladora positiva ou negativa em subtipos do receptor $GABA_A$ (dependendo da subunidade α presente) ou em algumas condições patológicas nas quais os receptores $GABA_A$ se tornaram modificados.

Vários compostos endógenos que atuam no local dos benzodiazepínicos foram isolados, incluindo β-*carbolinas* (p. ex., βCCE), estruturalmente relacionadas com o triptofano, e *inibidor de ligação ao diazepam*, um peptídio de 10 kDa. Ainda continua em aberto se essas moléculas existem no cérebro (*i. e*., são endógenas) ou se são geradas durante os processos envolvidos na sua extração do tecido. É interessante que tanto βCCE quanto o inibidor de ligação ao diazepam têm efeito oposto ao dos benzodiazepínicos, isto é, são moduladores alostéricos negativos e inibem a abertura do canal de cloreto pelo GABA e, no animal não castrado, exercem efeitos ansiogênicos e pró-convulsivantes. Existe também a sugestão de que os benzodiazepínicos podem ocorrer naturalmente no cérebro, mas a origem desses compostos e o modo como a biossíntese ocorre não foram esclarecidos. No presente, não existe acordo geral sobre a identidade e a função dos ligantes endógenos para o local dos benzodiazepínicos. Outros possíveis moduladores endógenos dos receptores $GABA_A$ incluem

metabólitos esteroides, mas eles se ligam a um local diferente dos benzodiazepínicos (ver Capítulo 39).

Efeitos farmacolygicos e usos

Os principais efeitos dos benzodiazepínicos são:

- Redução da ansiedade e da agressão
- Indução do sono (ver seção em Fármacos hipnóticos, p. 577)
- Redução do tônus muscular
- Efeito anticonvulsivante
- Amnésia anterógrada.

■ Redu3ro da ansiedade e agressro

Os benzodiazepínicos mostram efeitos ansiolíticos em testes com animais, como descrito anteriormente, e também exercem um grande efeito "domesticador", o que possibilita que os animais sejam manuseados mais facilmente.[5] Com a possível exceção do alprazolam (ver Tabela 45.1), os benzodiazepínicos não têm efeitos antidepressivos. Os benzodiazepínicos podem causar, paradoxalmente, aumento de irritabilidade e agressão em alguns indivíduos. Isto é particularmente pronunciado com o fármaco triazolam, com muito curta duração de ação (o que levou à sua retirada do mercado no Reino Unido e em alguns outros países) e é geralmente mais frequente com os compostos de curta duração de ação. É provavelmente manifestação da síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos, o que ocorre com todos esses fármacos (p. 576), porém, é mais agudo com fármacos cuja ação desaparece rapidamente.

Os benzodiazepínicos são usados principalmente para tratar estados de ansiedade aguda, emergências comportamentais e durante procedimentos como a endoscopia. Eles também são utilizados como pré-medicação antes de cirurgias (médicas e dentárias). Perante tais circunstâncias, suas propriedades ansiolíticas, sedativas e amnésicas podem ser benéficas. O midazolam pode ser usado para induzir a anestesia (ver Capítulo 42).

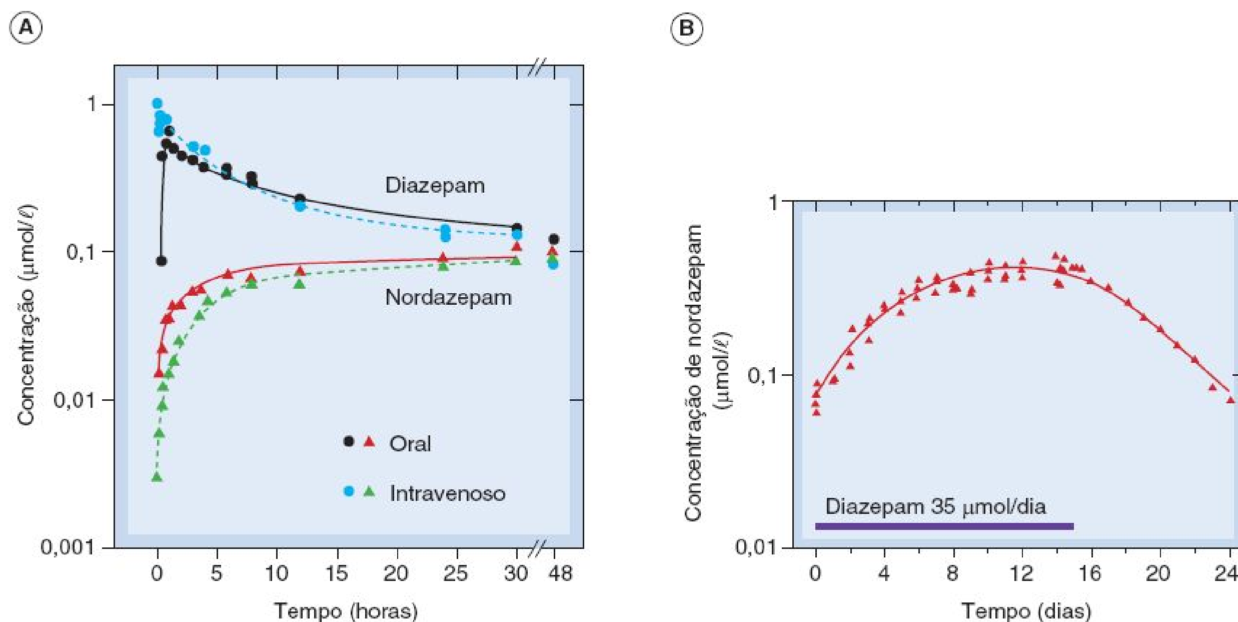


Figura 45.4 **Farmacocinética do diazepam em seres humanos. A.** Concentrações do diazepam e do nordazepam após uma única dose oral ou intravenosa. Observe o desaparecimento muito lento das duas substâncias após as primeiras 20 horas. **B**. Acúmulo do nordazepam durante 2 semanas de administração diária de diazepam e declínio lento (meia-vida de cerca de 3 dias) após a suspensão da administração do diazepam. (Dados retirados de Kaplan, S.A. *et al.*, 1973. J. Pharmacol. Sci. 62, 1789.)

■ Redu3ro do tφnus muscular

Os benzodiazepínicos reduzem o tônus muscular por uma ação central nos receptores $GABA_A$, primariamente na medula espinal.

O aumento do tônus muscular é um sintoma frequente dos estados de ansiedade e pode contribuir para mal-estar e dores, incluindo cefaleias, que muitas vezes incomodam os pacientes ansiosos. Assim, o efeito relaxante dos benzodiazepínicos pode ser clinicamente útil. A redução do tônus muscular aparente é possível sem considerável perda de coordenação. No entanto, com a administração intravenosa na anestesia e na superdosagem nos casos de uso abusivo, pode ocorrer obstrução da via respiratória. Outros usos clínicos dos relaxantes musculares são discutidos no Capítulo 14.

■ Efeitos anticonvulsivantes

Todos os benzodiazepínicos têm atividade anticonvulsivante nos testes experimentais em animais. Eles são extremamente eficazes contra as convulsões induzidas quimicamente por **pentilenetetrazol**, **bicuculina** e outros fármacos semelhantes que atuam pelo bloqueio dos receptores $GABA_A$ (ver Capítulos 39 e 46), mas muito menos eficazes contra as convulsões induzidas eletricamente.

Clonazepam (ver Tabela 45.1), **diazepam, midazolam** e **lorazepam** são utilizados para tratar epilepsia (ver Capítulo 46). Eles podem ser administrados intravenosamente e salvar a vida ao controlar o estado de mal epiléptico. O diazepam pode ser administrado por via retal nas crianças para controlar as crises epilépticas agudas. A tolerância desenvolve-se para as ações anticonvulsivantes dos benzodiazepínicos (p. 576).

■ Amnйsia anterogr6da

Os benzodiazepínicos induzem amnésia para os eventos que acontecem sob a sua influência, um efeito não observado com outros depressores do SNC. Pequenas cirurgias ou procedimentos invasivos podem, assim, ser efetuados sem deixar memórias desagradáveis. **Flunitrazepam** (mais conhecido pelo público em geral por seu nome comercial, Rohypnol®) é conhecido como droga do estupro, uma vez que é utilizado nessas violações e as vítimas frequentemente têm dificuldade em recordar exatamente o que aconteceu durante o ataque.

Pensa-se que a amnésia seja causada pela ligação dos benzodiazepínicos aos receptores $GABA_A$ que contêm a subunidade α5. Os camundongos sem a subunidade α5 têm fenótipo de elevada capacidade de aprendizagem e de memória. Isso levanta a hipótese de que um modulador alostérico negativo seletivo da subunidade α5 poderia aumentar a memória.

Aspectos farmacocinйticos

Os benzodiazepínicos são bem absorvidos quando administrados oralmente, alcançando normalmente o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora. Alguns (p. ex., oxazepam, lorazepam) são absorvidos mais lentamente. Eles se ligam às proteínas plasmáticas e a sua alta solubilidade lipídica faz com que muitos se acumulem gradualmente no tecido adiposo. Eles são

normalmente administrados por via oral, mas podem ser administrados por via intravenosa (p. ex., o diazepam no estado epiléptico, o midazolam na anestesia), bucal ou retal. A injeção intramuscular resulta em uma absorção lenta.

Os benzodiazepínicos são todos metabolizados e eventualmente excretados como conjugados glicuronídios na urina. Eles variam muito na sua duração de ação e podem ser grosseiramente divididos em compostos de ação de curta, média e longa duração (ver Tabela 45.1). A duração de ação influencia o seu uso: os compostos de ação de curta duração são úteis como hipnóticos, com poucos efeitos de ressaca ao acordar; os compostos de ação de longa duração são mais úteis como fármacos ansiolíticos e anticonvulsivantes. Muitos são convertidos em metabólitos ativos, como *N*-desmetildiazepam (**nordazepam**), que tem meia-vida de cerca de 60 horas, o que contribui para a tendência de muitos benzodiazepínicos terem efeito cumulativo e induzirem ressacas prolongadas quando utilizados repetidamente. Os compostos de ação de curta duração são metabolizados diretamente pela conjugação com glicuronídio. A Figura 45.4 mostra o aumento gradual e o desaparecimento lento do nordazepam do plasma de indivíduos humanos a quem é administrado diazepam diariamente durante 15 dias.

▼ A idade avançada afeta mais a taxa das reações oxidativas do que a das reações de conjugação. Assim, os efeitos dos benzodiazepínicos de ação de longa duração tendem a aumentar com a idade e é frequente que a sonolência e a confusão se instalem de forma insidiosa por essa razão.[6]

Efeitos indesej6veis

Esses podem ser divididos em:

- Efeitos tóxicos que resultam da superdosagem aguda
- Efeitos indesejáveis que ocorrem durante o uso terapêutico normal
- Tolerância e dependência.

■ Toxicidade aguda

Os benzodiazepínicos na superdosagem aguda são consideravelmente menos perigosos que outros fármacos ansiolíticos/hipnóticos. Uma vez que esses agentes são muitas vezes utilizados em tentativas de suicídio, isso é uma vantagem importante. Em superdosagem, os benzodiazepínicos causam sono prolongado com depressão grave das funções respiratória e cardiovascular. No entanto, na presença de outros depressores do SNC, particularmente o álcool, os benzodiazepínicos podem causar grave depressão respiratória, inclusive com sério risco à vida. Este é um problema frequente quando ocorre uso abusivo dos benzodiazepínicos (ver Capítulos 50 e 59). A disponibilidade de um antagonista eficaz, como flumazenil, significa que os efeitos de uma superdosagem aguda podem ser revertidos,[7] o que não é possível para a maior parte dos depressores do SNC.

■ Efeitos colaterais durante o uso terapкutico

Os principais efeitos adversos dos benzodiazepínicos são sonolência, confusão, amnésia e descoordenação, o que dificulta consideravelmente as habilidades manuais, como desempenho ao volante. Os benzodiazepínicos aumentam o efeito depressor de outros fármacos, incluindo o álcool, em uma forma mais do que aditiva. A longa e imprevisível duração de ação de muitos benzodiazepínicos é importante na sua relação com os efeitos secundários. Os fármacos de ação de longa duração, como o nitrazepam, são utilizados raramente como hipnóticos e, mesmo os compostos com ação de curta duração, como o lorazepam, podem produzir dificuldade no desempenho laboral e na capacidade de condução.

■ Tolerвncia e dependкncia

Tolerância (*i. e.*, o aumento gradual da dose necessária para produzir o efeito desejado) ocorre com todos os benzodiazepínicos, assim como a dependência, que é o seu principal obstáculo. Eles partilham essas propriedades com outros sedativos. A tolerância parece representar uma alteração em termos do receptor, mas o mecanismo não é bem compreendido. Pode haver perda seletiva dos receptores $GABA_A$ da membrana contendo a subunidade α2 (Jacob *et al.*, 2012).

Com relação ao receptor, o grau de tolerância é determinado pelo número de locais ocupados (*i. e.*, a dose) e da duração de ocupação do local (que pode variar de acordo com o uso terapêutico). Assim, a tolerância grave se desenvolve quando os benzodiazepínicos são usados continuamente para tratar a epilepsia enquanto ocorre menos tolerância para o efeito indutor do sono dos agentes de ação de curta duração quando o indivíduo está relativamente livre do fármaco durante o dia. Não está claro até que grau a tolerância se desenvolve para o efeito ansiolítico.

Os benzodiazepínicos produzem dependência e isso é um grande problema. Em indivíduos humanos e em pacientes, a interrupção abrupta do tratamento com benzodiazepínicos causa aumento de ansiedade a rebote durante semanas ou meses, com tremor, tonturas, zumbidos, perda de peso e transtorno do sono devido ao aumento do sono REM (p. 578). É recomendado que os benzodiazepínicos sejam retirados gradualmente pela diminuição progressiva da dose. A retirada após administração crônica causa sintomas físicos como nervosismo, tremor, perda de apetite e, às vezes, convulsões.[8] A síndrome de privação, tanto em animais quanto em seres humanos, tem início mais lento que na abstinência por opioides, provavelmente pela meia-vida plasmática longa da maior parte dos benzodiazepínicos. Com o diazepam, os sintomas de privação podem demorar 3 semanas até se tornarem aparentes. Os benzodiazepínicos de ação de curta duração causam efeitos abruptos de privação.

Os sintomas de privação físicos e psicológicos fazem com que seja difícil para os pacientes deixarem de consumir, mas o *craving* (*i. e.*, a dependência psicológica grave que ultrapassa a síndrome de abstinência física) que ocorre com muitos fármacos de uso abusivo (ver Capítulo 50) não é um problema muito importante.

■ Uso abusivo potencial

Os benzodiazepínicos são fármacos em que ocorre grande uso abusivo, muitas vezes tomados em combinação com outros fármacos opioides ou álcool (ver Capítulo 50). O uso ilícito mais frequente resulta do desvio dos benzodiazepínicos prescritos. Eles induzem uma sensação de calma e de reduzida ansiedade, em que usuários descrevem um estado de sonho em que eles se desligam da realidade. O risco de superdosagem é aumentado com o

uso concomitante de álcool. A tolerância e a dependência física ocorrem como descritos anteriormente.

OUTROS FБRMACOS POTENCIALMENTE ANSIOLHTICOS

O transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) é causado pela experiência de eventos perturbadores, causadores de estresse ou assustadores. Com frequência, quem sofre desse transtorno revive os eventos traumáticos com pesadelos e recordações e pode ter sentimentos de isolamento, irritabilidade e culpa. Os sintomas incluem ansiedade, depressão e insônia. Se o tratamento com terapias psicológicas for malsucedido, então pode ser tentada a terapia farmacológica com fármacos ansiolíticos/antidepressivos (ver Capítulo 48) como os ISRS (p. ex., **paroxetina**, **sertralina** e **mirtazapina**), um antidepressivo tricíclico (**amitriptilina**) ou um inibidor da monoamina oxidase (**fenelzina**). Além disso, os agentes hipnóticos (ver adiante) podem ajudar no sono.

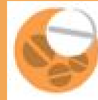
Um desenvolvimento recente foi a percepção de que as memórias negativas e desagradáveis que causam o medo não são necessariamente permanentes. Quando essas memórias são reativadas (lembradas), elas voltam transitoriamente para um estado lábil que pode ser interrompido. Nos humanos, o propranolol administrado antes da reativação da memória pode apagar as memórias negativas (Lonergan *et al*., 2013). Cetamina, psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA ou *ecstasy*) podem ter efeito semelhante. Assim, a interrupção de memórias desagradáveis pode constituir um novo tratamento para o PTSD.

Além dos mecanismos do GABA e do 5-HT discutidos anteriormente, muitos outros transmissores e hormônios foram implicados nos transtornos de ansiedade e pânico, em particular norepinefrina, glutamato, melatonina, fator liberador de corticotrofina, colecistocinina (CCK), substância P, neuropeptídio Y, galanina, orexinas e neuroesteroides. Os fármacos ansiolíticos dirigidos a esses alvos estão em desenvolvimento (Murrough *et al*., 2015). Alguns canabinoides (ver Capítulo 20) podem ter propriedades ansiolíticas.

Benzodiazepínicos 

- Atuam pela ligação a um ponto modulador alostérico específico no receptor GABAA, aumentando assim o efeito inibitório do GABA. Existem subtipos do receptor GABAA em regiões diferentes do cérebro e diferem nos seus efeitos funcionais
- Os benzodiazepínicos ansiolíticos são agonistas nesse ponto modulador. Outros benzodiazepínicos (p. ex., **flumazenil**) são antagonistas ou moduladores alostéricos negativos fracos e previnem as ações dos benzodiazepínicos ansiolíticos. Os moduladores alostéricos negativos fortes (não usados clinicamente) são ansiogênicos e pro-convulsivantes
- Os efeitos ansiolíticos são mediados pelos receptores GABAA que contêm a subunidade α2, enquanto a sedação ocorre por intermédio da subunidade a1
- Os benzodiazepínicos causam:
  - Redução da ansiedade e da agressividade
  - Sedação, levando à melhora da insônia
  - Relaxamento muscular e perda da coordenação motora
  - Supressão das convulsões (efeito antiepiléptico)
  - Amnésia anterógrada
- As diferenças no perfil farmacológico dos diferentes benzodiazepínicos são mínimas; o **clonazepam** parece ter uma ação mais anticonvulsivante em relação aos seus outros efeitos
- Os benzodiazepínicos são ativos oralmente e diferem principalmente quanto à sua duração de ação. Os agentes de ação de curta duração (p. ex., **lorazepam** e **temazepam**, meias-vidas de 8 a 12 horas) são metabolizados em compostos inativos e são usados principalmente como comprimidos para dormir. Alguns agentes de ação de longa duração (p. ex., **diazepam** e **clordiazepóxido**) são convertidos em um metabólito ativo de longa duração (**nordazepam**)
- Alguns são usados por via intravenosa, por exemplo, **diazepam** e **lorazepam** no estado epiléptico, e **midazolam** na anestesia

- Os benzodiazepínicos são relativamente seguros na superdosagem. As suas maiores desvantagens são a sua interação com o álcool, efeitos de “ressaca” prolongados e o desenvolvimento de tolerância e dependência física, característica da síndrome de privação na cessação de uso.

Usos clínicos dos fármacos como ansiolíticos 

- Os antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS] ou inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina [ISRSN]) são agora os principais fármacos utilizados para tratar a ansiedade, especialmente quando associada à depressão. O seu início de ação é longo (> 2 semanas)
- Os benzodiazepínicos são agora considerados apenas como uma medida a curto prazo, habitualmente limitados ao alívio da ansiedade grave e debilitante
- A **buspirona** (agonista da 5-hidroxitriptamina [5-HT]1A) tem um padrão diferente dos benzodiazepínicos com relação a efeitos adversos e muito menor potencial de uso abusivo. O seu início de ação é longo (> 2 semanas). Está aprovada para uso durante um curto período, mas os especialistas podem usar durante meses.

FБRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR A INSФNIA (FБRMACOS HIPNYTICOS)

A insônia pode ser *transitória*, em pessoas que normalmente dormem bem, mas têm que alterar turnos de trabalho ou estão com o *jet lag*; *curto período*, normalmente devido a doença ou estresse emocional; ou *crônica*, em que existe uma causa subjacente, tal como ansiedade, depressão, uso abusivo de fármacos, dor, prurido ou dispneia. Enquanto na ansiedade e na depressão a condição psiquiátrica subjacente deve ser tratada, a melhora dos padrões do sono pode aprimorar a condição subjacente. Os fármacos utilizados para tratar a insônia são:

- Benzodiazepínicos. Benzodiazepínicos de curta duração de ação (p. ex., lorazepam e temazepam) são utilizados para tratar a insônia porque têm pouco efeito de ressaca. O diazepam, como tem efeito de ação mais longo, pode ser utilizado para tratar a insônia associada à ansiedade diurna
- Fármacos Z (p. ex., **zaleplona**, **zolpidem** e **zopiclona**). Embora quimicamente distintos, esses hipnóticos de curta ação atuam no local dos benzodiazepínicos nos receptores $GABA_A$ contendo a subunidade α1. Eles não têm atividade ansiolítica apreciável. A **eszopiclona** é o estereoisômero ativo da zopiclona
- **Clometiazol**. Atua como um modulador alostérico positivo dos receptores $GABA_A$, agindo em um ponto diferente dos benzodiazepínicos
- Agonistas dos receptores da melatonina. A **melatonina**, a **ramelteona** e o **tasimelteona** são agonistas nos receptores MT_1 e MT_2 (ver Capítulo 40). Eles são eficazes em tratar a insônia nos idosos e em crianças autistas, bem como em indivíduos totalmente cegos
- Antagonista do receptor de orexina. **Suvorexanto** é um antagonista dos receptores OX_1 e OX_2 que medeiam as ações das orexinas, transmissores peptídicos no SNC que são importantes no controle do ritmo diurno. Os níveis de orexina são normalmente altos durante o dia e baixos à noite; assim, o fármaco reduz o estado de vigília

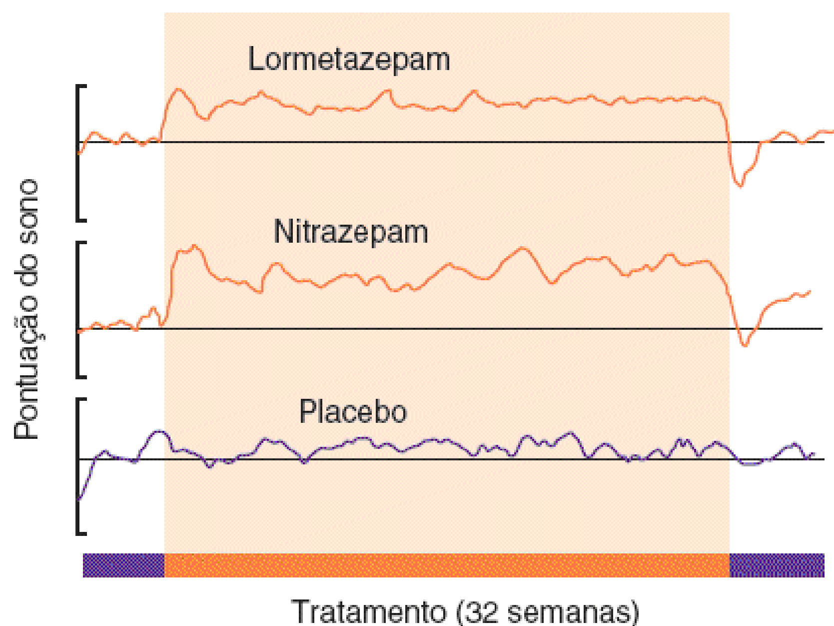


Figura 45.5 **Efeitos do tratamento prolongado com benzodiazepínicos na qualidade do sono**. A um grupo de 100 indivíduos com má qualidade de sono foram administrados, em condições duplamente cegas, lormetazapam 5 mg, nitrazepam 2 mg ou placebo, todas as noites, durante 24 semanas. O período de teste foi precedido e seguido de 4 semanas com tratamento placebo. Foi pedido aos indivíduos que avaliassem, em uma escala subjetiva, a qualidade do sono em cada noite, e os resultados foram expressos em média de 5 dias dessas pontuações. A melhora na qualidade do sono foi mantida durante o período de teste de 24 semanas e foi seguida por um agravamento do rebote ao final do período de teste. (De Oswald, I. *et al*., 1982. Br. Med. J. 284, 860-864.)

- Anti-histamínicos[9] (ver Capítulo 27; por exemplo, **difenidramina** e **prometazina**) podem ser utilizados para induzir o sono. Eles são incluídos em inúmeras preparações. **Doxepina** é um antidepressivo ISRSN (ver Capítulo 48) com propriedades antagonistas dos receptores H_1 e H_2 de histamina e a **quetiapina** é um fármaco antipsicótico com um amplo espectro de ação (ver Tabela 47.1), incluindo antagonismo H_1; ambas são usadas para tratar a insônia
- Outra miscelânea de fármacos (p. ex., **hidrato de cloral** e **meprobamato**). Eles não são mais recomendados, mas esses

hábitos terapêuticos ainda permanecem e ocasionalmente ainda são utilizados. **Metaqualona**, utilizado como hipnótico e antes popular como uma droga de uso abusivo, foi retirada do mercado.

INDU3ГO DO SONO PELOS BENZODIAZEPHNICOS

Os benzodiazepínicos diminuem o tempo para adormecer e aumentam a duração total do sono, apesar de o último efeito ocorrer apenas em indivíduos que dormem menos de 6 horas por noite. Com os agentes que têm uma curta duração de ação (p. ex., o zolpidem ou temazepam), um efeito de ressaca proeminente ao acordar pode ser evitado.

▼ Com relação a medidas do eletroencefalograma, diferentes níveis de sono podem ser reconhecidos. De particular importância psicológica, o sono REM está associado aos sonhos, e o sono de ondas lentas, que corresponde ao estado do sono mais profundo quando a taxa metabólica e a secreção suprarrenal de esteroide estão mais baixas e a secreção de hormônio de crescimento está no nível mais alto (ver Capítulo 34). A maioria dos fármacos hipnóticos reduz a proporção do sono REM, apesar de os benzodiazepínicos o afetarem menos que os outros hipnóticos e o zolpidem, o menor de todos. A interrupção artificial do sono REM causa irritabilidade e ansiedade, mesmo que a duração total do sono não tenha sido reduzida, e a perda do sono REM, no final dessa experiência, tem um aumento a rebote do sono. O mesmo rebote do sono REM é visto no final do período de administração de benzodiazepínicos ou outros hipnóticos. A proporção do sono de ondas lentas é significativamente reduzida pelos benzodiazepínicos, apesar de a secreção de hormônio do crescimento não ser afetada.

A Figura 45.5 mostra a melhora da pontuação subjetiva na qualidade do sono produzida por um benzodiazepínico e a diminuição do rebote no final

das 32 semanas de tratamento. É notável que, apesar da tolerância desenvolvida para os efeitos objetivos, como a redução da latência do sono que ocorre em poucos dias, isso não é óbvio na avaliação subjetiva.

No entanto, os benzodiazepínicos são apenas recomendados durante curtos períodos para tratar a insônia. A tolerância desenvolve-se depois de 1 a 2 semanas de uso continuado e na sua cessação ocorrem insônia a rebote e síndrome de privação.

Fármacos hipnóticos 

- Fármacos que potencializam a ação do GABA nos receptores GABAA (p. ex., benzodiazepínicos, **zolpidem**, **zopiclona**, **zaleplona** e **clometiazol**) são utilizados para induzir o sono
- Fármacos com a meia-vida mais curta no organismo reduzem a incidência de ressaca no dia seguinte
- Fármacos com propriedades antagonistas dos receptores H1 induzem sedação e sono
- Fármacos com novos mecanismos de ação foram desenvolvidos, por exemplo, agonistas dos receptores da melatonina e antagonistas dos receptores da orexina.

Usos clínicos dos hipnóticos ("comprimidos para dormir") 

- A causa da insônia deve ser determinada antes da administração de fármacos hipnóticos. As causas comuns incluem o álcool ou outras drogas de uso abusivo (ver Capítulo 50) distúrbios físicos ou psiquiátricos (especialmente a depressão)
- Os antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 48) causam sonolência, por isso podem matar dois coelhos com uma cajadada se os pacientes deprimidos com perturbação do sono tomarem ao deitar
- O tratamento ótimo para a insônia crônica passa muitas vezes pela mudança comportamental (p. ex., aumentar o exercício físico, manter-se acordado durante o dia) mais do que tomar fármacos
- Os benzodiazepínicos devem ser usados apenas durante curtos períodos (< 4 semanas) e para a insônia grave. Eles podem ser úteis para algumas noites quando situações transitórias, admissão no hospital, *jet lag* ou procedimentos iminentes causam insônia
- Os fármacos usados para tratar a insônia incluem:
  - Benzodiazepínicos (p. ex., **temazepam**) e fármacos relacionados (p. ex., **zolpidem**, **zopiclona**, que também atuam no local de ligação dos benzodiazepínicos)
  - **Hidrato de cloral** e **triclofós**, eram usados anteriormente em crianças, mas raramente se justifica a sua utilização
  - Anti-histaminicos sedativos (p. ex., **prometazina**), que causam sonolência (ver Capítulo 27), são menos eficazes para tratar a insônia. Eles podem interferir no desempenho do dia seguinte.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Ennaceur, A., Chazot, P.L., 2016. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices. Pharmacol. Res. Perspect. 4, e00223. (*Uma crítica interessante de modelos animais de ansiedade*)

Jacob, T.C., Michels, G., Silayeva, L., Haydonm, J., Succol, F., Moss, S.J., 2012. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in $GABA_A$ receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, 18595–18600. (*Finalmente o mecanismo da tolerância dos benzodiazepínicos começa a ser explicado*)

Lonergan, M.H., Olivera-Figueroa, L.A., Pitman, R.K., Brunet, A., 2013. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. J. Psychiatry Neurosci. 38, 222–231. (*Metanálise de vários ensaios clínicos que examina a capacidade de o propranolol destruir memórias negativas*)

Murrough, J.W., Yaqubi, S., Sayed, S., Charney, D.S., 2015. Emerging drugs for the treatment of anxiety. Expert Opin. Emerg. Drugs 20, 393–406. (*Esta revisão foca-se no potencial de desenvolvimento de novos tratamentos para a ansiedade*)

Ramos, A., 2008. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? Trends Pharmacol. Sci. 29, 493–498. (*Descreve a necessidade de modelos animais para testar os fármacos ansiolíticos*)

Skolnick, P., 2012. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol. Sci. 33, 611–620.

Tan, K.R., Rudolph, U., Lüscher, C., 2011. Hooked on benzodiazepines: $GABA_A$ receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci. 34, 188–197. (*Não seja enganado pelo título. Esta revisão também contém informação de como as diferentes subunidades do receptor* $GABA_A$ *medeiam os diferentes efeitos dos benzodiazepínicos*)

[1] DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais), 2013. Quinta edição. American Psychiatric Association, Washington, DC.

[2] Como as bebidas de “relaxamento” são classificadas como suplementos dietéticos, elas não estão sujeitas aos mesmos testes de eficácia e segurança que os fármacos (ver editorial em Nature Neuroscience, 2012, vol. 15, p. 497).

[3] Os betabloqueadores são algumas vezes utilizados por atores e músicos para reduzir os sintomas de medo do palco, mas o seu uso por jogadores de bilhar para minimizar o tremor foi banido, sendo considerado não profissional.

[4] Os fármacos Z são usados primariamente para induzir o sono e, portanto, talvez devessem se chamar “fármacos Zzzzzz”.

[5] Isso depende das espécies. Os gatos podem tornar-se mais excitáveis (e famintos), como um colega de um dos autores descobriu por conta própria ao tentar sedar um tigre no jardim zoológico de Baltimore.

[6] Aos 91 anos de idade, a avó de um dos autores estava ficando progressivamente esquecida e levemente excêntrica, tendo tomado nitrazepam para a insônia de forma regular durante anos. Para vergonha do autor, foi preciso um clínico geral para diagnosticar o problema. A suspensão da prescrição do nitrazepam resultou em melhora drástica.

[7] Na prática, todos os pacientes podem dormir até eliminarem, porque o flumazenil tem risco de provocar convulsões; no entanto, o flumazenil pode ser usado para diagnóstico para excluir coma de outras causas.

[8] Os sintomas de privação podem ser mais graves. Um familiar de um dos autores, aconselhado a deixar de tomar benzodiazepínicos depois de 20 anos de uso, sofreu alucinações e uma vez rasgou todas as cortinas convencido de que estariam pegando fogo.

[9] Este é um exemplo interessante de um efeito inicial indesejado – a sedação é indesejada no tratamento da febre do feno – subsequentemente se tornando

um uso terapêutico.

46 Fármacos Antiepilépticos

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, descrevemos a natureza da epilepsia, os mecanismos neurobiológicos subjacentes a ela e os modelos animais que podem ser usados para estudá-la. Prosseguiremos, então, descrevendo as várias classes de fármacos usados para tratá-la, os mecanismos pelos quais eles funcionam e suas características farmacológicas.

Os relaxantes musculares de ação central são discutidos brevemente no final do capítulo.

INTRODU3ΓO

A epilepsia é uma alteração muito comum, caracterizada por convulsões, que assumem diversas formas e decorrem de despolarizações neuronais episódicas; o tipo de convulsão depende da parte do cérebro afetada. A epilepsia afeta 0,5 a 1% da população, ou seja, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Pode ser de origem genética (frequentemente referida como idiopática) ou desenvolver-se após lesão cerebral, como traumatismo, acidente vascular encefálico (AVE), infecção ou crescimento tumoral ou outros tipos de doença neurológica. Em algumas situações, a causa é desconhecida. A epilepsia é tratada principalmente com fármacos, embora possa ser usada cirurgia para casos graves especiais. Os antiepilépticos atuais são eficazes para controlar as crises em cerca de 70% dos casos, mas seu uso costuma ser limitado pelos seus efeitos adversos. Além de seu uso em pacientes com epilepsia, os antiepilépticos são usados para tratar ou impedir convulsões causadas por outras doenças cerebrais, tais como traumatismo (inclusive após neurocirurgia), infecção (como adjunto de terapia antimicrobiana), tumores cerebrais e AVE. Por essa razão, algumas vezes são denominados anticonvulsivantes, e não antiepilépticos. Cada vez mais fármacos antiepilépticos vêm sendo descobertos como benéficos em alterações não convulsivas, como dor neuropática (ver Capítulo 43), depressão bipolar (ver Capítulo 48) e ansiedade (ver Capítulo 45). Muitos novos antiepilépticos foram desenvolvidos nos últimos 25 anos ou mais, na tentativa de melhorar sua eficácia e perfil de efeitos adversos, por exemplo, modificando a sua farmacocinética. Os avanços têm sido constantes, não espetaculares, e, assim, a epilepsia continua a ser um problema difícil, embora controlar despolarizações neuronais reverberantes pareça ser situação muito mais simples que

controlar aqueles aspectos da função cerebral que determinam as emoções, o humor e a função cognitiva.

NATUREZA DA EPILEPSIA

O termo "epilepsia" é utilizado para definir um grupo de alterações neurológicas nas quais ocorrem convulsões periódicas. Para informações sobre as causas responsáveis pela epilepsia e os fatores que precipitam os episódios convulsivos, consultar Browne e Holmes (2008). Como explicado anteriormente, nem todas as crises envolvem convulsões. Estas associam-se à despolarização episódica de alta frequência de impulsos por um grupo de neurônios (algumas vezes referido como *foco*) no cérebro. O que se inicia como despolarização local anômala pode propagar-se para outras áreas do cérebro. O local da despolarização primária e o grau de sua propagação determinam os sintomas que virão a ocorrer, os quais variam de um breve lapso de atenção a uma convulsão completa, com duração de alguns minutos, bem como sensações ou comportamentos estranhos. Os sintomas especiais produzidos dependem da função da região afetada no cérebro. Desse modo, o envolvimento do córtex motor causa convulsões; o envolvimento do hipotálamo causa despolarização autônoma periférica; e o envolvimento da formação reticular na parte alta do tronco encefálico leva à perda de consciência.

Atividade elétrica anômala durante e após uma convulsão pode ser detectada pelo registro eletroencefalográfico (EEG) a partir de eletrodos distribuídos sobre a superfície do couro cabeludo. Podem ser reconhecidos vários tipos de crises, com base na natureza e na distribuição da despolarização anômala (Figura 46.1). As técnicas modernas de mapeamento cerebral, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), são utilizadas atualmente na rotina de avaliação de pacientes com epilepsia (Figura 46.2), com a intenção de identificar estruturas anômalas (p. ex., lesões isquêmicas, tumores; Deblaere e Achten, 2008).

TIPOS DE EPILEPSIA

A classificação clínica da epilepsia é feita com base nas características da crise convulsiva, em vez de somente utilizar a causa da patologia. Existem duas grandes categorias de crises: *crises parciais* (localizadas em uma parte do cérebro) e *crises generalizadas* (envolvendo todo o cérebro).

Crises parciais

As convulsões parciais (focais) são aquelas em que a despolarização se inicia localmente e costuma permanecer assim. Os sintomas dependem da região (ou regiões) do cérebro envolvida(s) e incluem contrações musculares involuntárias, experiências sensitivas anômalas ou despolarização autonômica, ou efeitos sobre o humor e o comportamento, muitas vezes denominados *epilepsia psicomotora* – que podem surgir a partir de um foco em um lobo temporal. A despolarização detectada pelo EEG desse tipo de epilepsia em geral está confinada a um hemisfério (ver Figura 46.1D). As crises parciais podem ser atribuídas a lesões cerebrais focais, e sua incidência aumenta com a idade. Nas crises parciais complexas, a perda de consciência pode ocorrer desde o início, ou um pouco mais tarde, quando a despolarização tiver

se espalhado de seu local de origem para as regiões da formação reticular do tronco encefálico. Em alguns indivíduos, uma crise parcial pode, durante a convulsão, generalizar-se quando a atividade neuronal anormal espalha-se por todo o cérebro.

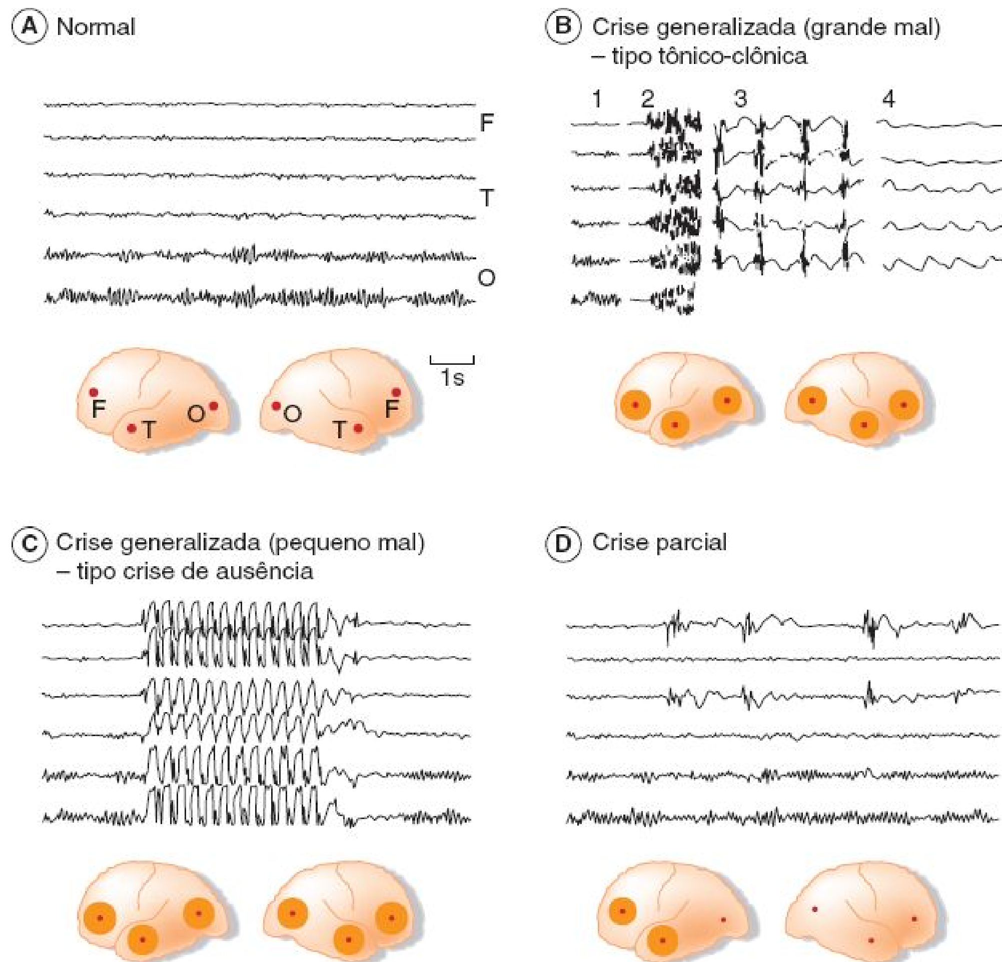


Figura 46.1 **Registros eletroencefalográficos (EEG) na epilepsia. A**. EEG normal registrado de pontos frontais (*F*), temporais (*T*) e occipitais (*O*) em ambos os lados, conforme mostrado nos diagramas em detalhe. O ritmo α (10/s) pode ser visto na região occipital. **B**. Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal): *1*, registro normal; *2*, início da fase tônica; *3*, fase clônica; *4*, coma pós-convulsivo. **C**. Crise de ausência generalizada (pequeno mal), mostrando episódio breve e súbito de despolarização de "pico e onda" a 3/s. **D**. Crise parcial com despolarizações anormais síncronas nas regiões frontal e temporal esquerdas. (De Eliasson, S.G. *et al*., 1978. Neurological Pathophysiology, second ed. Oxford University Press, New York.)

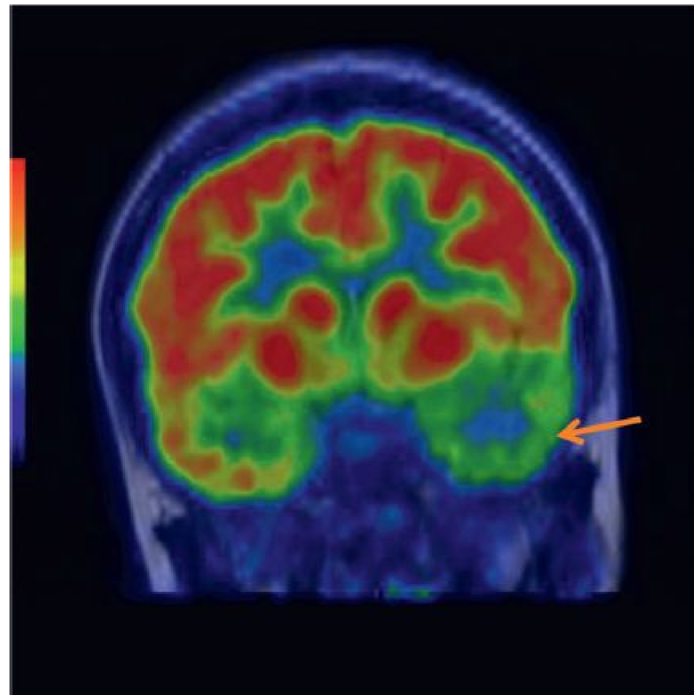


Figura 46.2 **Imagem da tomografia de emissão de pósitrons (PET) usando [^{18}F]-fluoro-2-deoxiglicose (FDG) do cérebro de um paciente do sexo feminino que sofre de epilepsia do lobo temporal**. A área interictal do hipometabolismo no lobo temporal esquerdo (*indicada pela seta*) é sugestiva do local do foco epiléptico. (Imagem gentilmente cedida por Prof. John Duncan e Prof. Peter Ell, UCL Institute of Neurology, Londres.)

Um foco epiléptico no córtex motor resulta em convulsões, algumas vezes chamadas de *epilepsia jacksoniana*,[1] que consistem em abalos repetitivos de um determinado grupo muscular, iniciando-se em um lado do corpo, muitas vezes no polegar, hálux ou ângulo da boca, e propagando-se para envolver grande parte do corpo por cerca de 2 minutos antes de encerrar-se. O paciente perde o controle voluntário das partes do corpo atingidas, mas não perde necessariamente a consciência. Na *epilepsia psicomotora*, a convulsão pode consistir em movimentos voluntários estereotipados, como movimentos de esfregar ou alisar, ou até mesmo comportamentos muito mais complexos, como vestir-se, caminhar ou pentear os cabelos. A convulsão geralmente dura poucos minutos; depois disso o paciente se recupera sem lembrar-se do evento. O comportamento durante a convulsão pode ser bizarro e acompanhado por forte resposta emocional.

Crises generalizadas

As crises generalizadas envolvem o cérebro inteiro, inclusive o sistema reticular, produzindo atividade elétrica anômala em ambos os hemisférios. A perda de consciência imediata é característica das convulsões generalizadas. Existem muitos tipos de crise generalizada – duas categorias importantes são as *tônico-clônicas* (antigamente denominadas “grande mal”, ver Figura 46.1B) e as *crises de ausência* (“pequeno mal”, ver Figura 46.1C); outras incluem convulsões mioclônicas, tônicas, atônicas e clônicas.

A *convulsão tônico-clônica* consiste em forte contração inicial da musculatura como um todo, causando espasmo extensor rígido e até grito involuntário. A respiração cessa e costumam ocorrer defecação, micção e salivação. Essa fase tônica dura cerca de 1 minuto, durante o qual a face se apresenta congesta e pode tornar-se cianótica (importante distinção clínica da síncope, alteração principal da qual as crises epilépticas precisam ser distinguidas, em que a face fica pálida e acinzentada), e é seguida por uma série de violentos abalos sincronizados, que, gradualmente, em 2 a 4 minutos, vão desaparecendo. O paciente fica inconsciente por mais alguns minutos e depois, lentamente, recupera-se, sentindo-se mal e confuso. Podem ocorrer traumatismos durante o episódio convulsivo. O EEG mostra atividade contínua generalizada de alta frequência na fase tônica e despolarização intermitente na fase clônica (ver Figura 46.1B).

As *crises de ausência* afetam crianças; são muito menos intensas, mas podem ocorrer mais frequentemente (muitas crises a cada dia) que as convulsões tônico-clônicas. O paciente subitamente cessa o que quer que esteja fazendo, algumas vezes parando de falar no meio da sentença, e olha fixamente o vazio por alguns segundos, com pouca ou nenhuma alteração motora. Os pacientes não ficam cientes do que os cerca e recuperam-se rapidamente, sem efeitos posteriores. O padrão do EEG mostra despolarização rítmica característica durante o período da crise (ver Figura 46.1C). A ritmicidade parece ser causada por retroalimentação (*feedback*) oscilatória entre o córtex e o tálamo, sendo as propriedades especiais dos neurônios talâmicos dependentes dos canais de cálcio tipo T que eles expressam (Shin, 2006). O padrão difere daquele das crises parciais, em que a despolarização assíncrona de alta frequência propaga-se de um foco local. Assim, os fármacos usados especificamente para tratar crises de ausência atuam principalmente por bloqueio dos canais de cálcio tipo T, enquanto os fármacos eficazes contra outros tipos de epilepsia atuam principalmente por bloqueio dos canais de sódio ou potencialização da inibição mediada pelo GABA.

Tipo particularmente grave de epilepsia, a *síndrome de Lennox-Gastaut*, ocorre em crianças e associa-se a retardardamento mental progressivo, possivelmente reflexo de neurodegeneração excitotóxica (ver Capítulo 41).

Cerca de um terço dos casos de epilepsia é familiar e envolve mutações genéticas. Enquanto algumas ocorrem devido a uma única mutação, a maioria resulta de mutações poligenéticas (Pandolfo, 2011). A maioria dos genes associados a epilepsias familiares codifica canais iônicos neuronais estreitamente envolvidos no controle da geração de potenciais de ação (ver Capítulo 4), como os canais de sódio e potássio controlados por voltagem, receptores GABA e receptores nicotínicos da acetilcolina. Alguns outros genes codificam proteínas que interagem com os canais iônicos.

O *estado de mal epiléptico* refere-se a crises contínuas ininterruptas, exigindo tratamento clínico de emergência.

MECANISMOS NEURAIS E MODELOS ANIMAIS DE EPILEPSIA

▼ A anormalidade neuronal subjacente na epilepsia é mal compreendida. Em geral, a excitação naturalmente tenderá a propagar-se por toda a rede de neurônios interconectados, mas é normalmente impedida de fazê-lo por mecanismos inibitórios. Desse modo, pode originar-se a *epileptogênese* se a

transmissão excitatória for facilitada ou se a transmissão inibitória for reduzida (exemplificada pelo antagonista do receptor $GABA_A$ causando convulsões; ver Capítulo 39). Sob certos aspectos, a epileptogênese assemelha-se à potencialização a longo prazo (ver Capítulo 39), e podem estar envolvidos tipos semelhantes de plasticidade sináptica dependente do uso. Os neurônios, dos quais se origina a descarga epiléptica, demonstram um tipo incomum de comportamento elétrico denominado desvio despolarizante paroxístico (DDP), durante o qual o potencial de membrana subitamente diminuiu cerca de 30 mV e permanece despolarizado por até alguns segundos, antes de regressar ao normal. Uma salva de potenciais de ação acompanha frequentemente essa despolarização (Figura 46.3). Esse evento provavelmente resulta de uma ação anormalmente prolongada e exagerada de uma transmissão excitatória. A ativação dos receptores NMDA (ver Capítulo 39) produz respostas despolarizantes em "forma de platô" muito semelhantes ao DPP.

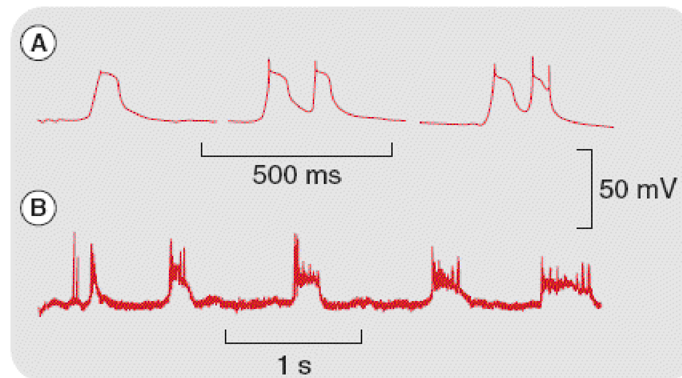


Figura 46.3 **"Desvio despolarizante paroxístico" (DDP) comparado à ativação experimental dos receptores de glutamato do tipo NMDA**. **A**. DDP registrado com microeletrodo intracelular de neurônios corticais de gatos anestesiados. A atividade convulsivante foi induzida por aplicação tópica de penicilina. **B**. Registro intracelular do núcleo caudado de gato anestesiado. O análogo do glutamato NMDA foi aplicado por iontoforese por intermédio de uma micropipeta adjacente. Observe as ondas periódicas de despolarização associadas a uma salva de potenciais de ação, o que se assemelha muito ao DDP. (Painel A, de Matsumoto, H., Marsan, C.A., 1964. Exp. Neurol. 9, 286; Painel B, de Herrling, P.L. *et al*., 1983. J. Physiol. 339, 207.)

Como os estudos detalhados são difíceis de serem executados em pacientes epilépticos, foram investigados muitos modelos animais de epilepsia (Bialer e White, 2010; Grone e Baraban, 2015). Para cepas de camundongos transgênicos, têm sido relatados desenvolvimento de crises espontâneas. Neste grupo incluem-se cepas com mutações nocaute de vários canais iônicos, receptores e outras proteínas sinápticas. A aplicação local de cristais de penicilina ao córtex cerebral resulta em crises focais, provavelmente por interferência na transmissão sináptica inibitória. São frequentemente utilizados fármacos convulsivantes (p.

ex., **pentilenotetrazol** [PTZ]), bem como crises provocadas por estimulação elétrica de todo o cérebro. No *modelo do cainato*, uma injeção única de ácido caínico, um agonista dos receptores do glutamato, no núcleo amidaloide de um rato, pode produzir crises espontâneas, 2 a 4 semanas mais tarde, que continuam indefinidamente. Acredita-se que isso seja o resultado do dano excitotóxico nos neurônios inibitórios.

No *modelo de Kindling*, breves estímulos elétricos de baixa intensidade em certas regiões do sistema límbico, como as amígdalas, normalmente não produzem resposta convulsiva, mas se repetidos diariamente durante vários dias, a resposta aumenta gradualmente até que níveis baixos de estimulação provoquem crises completas e, eventualmente, as crises começarão a ocorrer espontaneamente. Esse estado excitado pode persistir indefinidamente, sendo prevenido pela ação dos antagonistas dos receptores NMDA ou pela eliminação do receptor de neurotrofinas, TrKb.

Nas epilepsias focais humanas, a remoção cirúrgica de uma região do córtex danificada pode falhar em curar essa condição, como se a descarga anômala da região da lesão primária tivesse, de alguma forma, produzido hiperexcitabilidade secundária em outra parte do cérebro. Além disso, após lesão grave da cabeça, o tratamento profilático com fármacos antiepilépticos reduz a incidência de epilepsia pós-traumática, o que sugere que um fenômeno similar ao da excitação pode estar subjacente a essa forma de epilepsia.

Mais recentemente, os peixes-zebra foram usados para estudar fenótipos de epilepsia resultantes de manipulação genética, tanto a eliminação quanto a adição do gene de mutações específicas. Esta abordagem parece promissora na triagem de fármacos com atividade contra formas específicas de epilepsias genéticas (Grone e Baraban, 2015).

Natureza da epilepsia 

- A epilepsia afeta cerca de 0,5% da população
- O evento característico é a crise em si que pode associar-se a convulsões, mas muitas vezes assume outras formas
- A crise é causada por uma despolarização assíncrona com alta frequência de um grupo de neurônios, iniciando-se localmente e propagando-se em extensão variável, afetando outras partes do cérebro. Nas crises de ausência, a despolarização é regular e oscilatória
- As crises parciais afetam regiões cerebrais localizadas, e a crise generalizada pode envolver principalmente fenômenos motores, sensitivos ou comportamentais. Ocorre perda da consciência quando a formação reticular está envolvida
- As crises generalizadas afetam o cérebro inteiro. As duas formas comuns de epilepsia são a crise tonico-clonica e a de ausência. O estado de mal epiléptico é uma afecção que coloca a vida em risco e na qual a atividade epiléptica é ininterrupta
- As crises parciais podem secundariamente tornar-se generalizadas se a localização da atividade neuronal anormal se espalhar por todo o cérebro
- Foram elaborados muitos modelos com animais, incluindo crises generalizadas induzidas elétrica e quimicamente, produção de lesão química local e excitação extensa. Eles oferecem boa previsão dos efeitos dos antiepilépticos nos seres humanos
- A base neuroquímica da despolarização anômala não está bem compreendida. Pode associar-se a aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios, comprometimento da transmissão inibitória ou propriedades elétricas anômalas das células afetadas. Foram identificados vários genes de suscetibilidade, principalmente codificando os canais iônicos neuronais
- A despolarização epiléptica repetida pode causar morte neuronal (excitotoxicidade)
- A terapia medicamentosa atual é eficaz em 70 a 80% dos pacientes.

FБRMACOS ANTIEPILЙPTICOS

Os fármacos antiepilépticos (às vezes conhecidos como *anticonvulsivantes*) são usados para tratar a epilepsia, bem como alterações convulsivas não epileptiformes.

Com a otimização da terapia com fármacos, a epilepsia é completamente controlada em aproximadamente 75% dos pacientes; no entanto, cerca de 10% (50.000 pessoas na Inglaterra) continuam a ter crises com intervalos de 1 mês ou menos, o que interrompe gravemente sua vida e trabalho. Portanto, há necessidade de melhorar a eficácia terapêutica.

Os pacientes com epilepsia geralmente precisam usar medicamentos continuamente por muitos anos e, portanto, é particularmente importante evitar os efeitos adversos. Contudo, alguns fármacos com efeitos adversos consideráveis ainda são amplamente usados, embora não sejam fármacos de escolha para pacientes recém-diagnosticados.[2] Há a necessidade de

fármacos mais específicos e eficazes, e vários fármacos novos foram recém-introduzidos para uso clínico ou encontram-se no estágio final dos testes clínicos. Os fármacos antiepilépticos estabelecidos há muito tempo encontram-se listados na Tabela 46.1. Novos fármacos (Tabela 46.2) com mecanismos de ação semelhantes aos fármacos mais antigos, ou com novos mecanismos de ação, podem oferecer vantagens em termos de eficácia nas epilepsias resistentes a medicamentos, melhores perfis de farmacocinética, melhor tolerabilidade, baixo potencial de interação com outros fármacos (ver Capítulo 58) e menos efeitos adversos. O uso apropriado dos fármacos, desse grande cardápio disponível, depende de muitos fatores clínicos (Shih *et al*., 2017).

Mecanismo de a3ro

Os fármacos antiepilépticos têm como objetivo inibir a despolarização neuronal anômala, em vez de corrigir a causa do fenômeno. Três mecanismos de ação principais parecem ser importantes:

1. Potencialização da ação do GABA.
2. Inibição da função dos canais de sódio.
3. Inibição da função dos canais de cálcio.

Mais recentemente foram desenvolvidos novos fármacos, com novos mecanismos de ação.

Os fármacos antiepilépticos podem exercer mais de uma ação benéfica, os principais exemplos sendo o **valproato** e o **topiramato** (ver Tabelas 46.1 e 46.2). A importância relativa e a de cada uma dessas ações para o efeito terapêutico ainda são incertas.

Assim como com os fármacos usados para tratar arritmias cardíacas (ver Capítulo 22), o intuito é impedir a despolarização paroxística sem afetar a transmissão normal. Está claro que propriedades como dependência do uso e dependência da voltagem dos bloqueadores de canais (Capítulo 4) são importantes para obter essa seletividade, mas nossos conhecimentos continuam fragmentários.

■ Potencializa3ro da a3ro do GABA

Vários antiepilépticos (p. ex., **fenobarbital** e **benzodiazepínicos**) potencializam a ativação dos receptores $GABA_A$, assim facilitando a abertura dos canais de cloreto mediados pelo GABA (ver Capítulos 3 e 45).[3] A **vigabatrina** atua inibindo irreversivelmente a enzima GABA transaminase, responsável pela inativação do GABA (ver Capítulo 39), nos astrócitos e terminais nervosos GABAérgicos. A **tiagabina** é um inibidor do transportador GABA "neuronal" GAT1, que é expresso nos terminais nervosos GABAérgicos e, em menor grau, nos astrócitos vizinhos, inibindo, assim, a remoção do GABA da sinapse. Eleva a concentração extracelular do GABA, conforme demonstrado em experimentos de microdiálise, potencializando e prolongando, ainda, as respostas sinápticas mediadas pelo GABA no cérebro.

■ Inibi3ro da fun3ro dos canais de sydio

Muitos fármacos antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **fenitoína** e **lamotrigina**; ver Tabelas 46.1 e 46.2) afetam a excitabilidade da membrana por ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem (ver Capítulos 4 e 44), que contêm a corrente de entrada necessária

para a geração de um potencial de ação. Sua ação bloqueadora mostra a propriedade de dependência do uso; em outras palavras, bloqueiam, preferencialmente, a excitação das células que estão disparando repetitivamente, e quanto mais alta a frequência dos disparos, maior o bloqueio produzido. Tal característica, relevante para a capacidade dos fármacos de bloquearem a despolarização de alta frequência que ocorre na crise epiléptica, sem interferir indevidamente nos disparos de baixa frequência dos neurônios no estado normal, origina-se da capacidade dos fármacos bloqueadores de discriminarem canais de sódio em seus estados de repouso, aberto e inativado (ver Capítulos 4 e 44). A despolarização de um neurônio (como ocorre no DDP descrito anteriormente) aumenta a proporção de canais de sódio no estado inativado. Os antiepilépticos ligam-se preferencialmente aos canais neste estado, impedindo-os de retornar ao estado de repouso e, desse modo, reduzindo o número de canais funcionais disponíveis para gerar potenciais de ação subsequentes. A **lacosamida** potencializa a inativação dos canais de sódio, mas, ao contrário de outros fármacos antiepilépticos, parece afetar os processos de inativação lentos em vez dos rápidos.

Tabela 46.1 Propriedades dos fármacos antiepilépticos estabelecidos há muito tempo.

	Local de ação						
Fármaco	Canal de sódio	Receptor $GABA_A$	Canal de cálcio	Outro	Usos principais	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Farmacocinética
Carbamazepina[a]	+	—	—	—	Todos os tipos, exceto crises de ausência Especialmente crises focais como epilepsia do lobo temporal Também usada em neuralgia do trigêmeo	Sedação, ataxia, visão embaçada, retenção hídrica, reações de hipersensibilidade, leucopenia, insuficiência hepática (raras)	Meia-vida de 12 a 18 horas (mais longa inicialmente) Forte indução de enzimas microssômicas, portanto, risco de interações medicamentosas
Fenitoína[b]	+	—	—	—	Todos os tipos, exceto crises de ausência	Ataxia, vertigem, hipertrofia gengival, hirsutismo, anemia megaloblástica, malformação fetal, reações de hipersensibilidade	Meia-vida de aproximadamente 24 horas Cinética de saturação, portanto, níveis plasmáticos imprevisíveis Costuma ser necessário o monitoramento plasmático
Valproato	+	?+	+	Inibição da GABA	Maioria dos tipos, inclusive crises de	Em geral, menos que com outros	Meia-vida de 12 a 15 horas

				transaminase	ausência	fármacos Náuseas, perda de cabelos, ganho de peso, malformações fetais	
Etossuximida[c]	—	—	+	—	Crises de ausência Pode exacerbar crises tônico-clônicas	Náuseas, anorexia, alterações do humor, cefaleia	Meia-vida plasmática longa (aproximadamente 60 horas)
Fenobarbital[d]	?+	+	—	—	Todos os tipos, exceto crises de ausência	Sedação, depressão	Meia-vida plasmática longa (> 60 h) Forte indução de enzimas hepáticas, portanto, risco de interações medicamentosas (p. ex., com fenitoína)
Benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, clobazam, lorazepam, diazepam)	—	+	—	—	Lorazepam é usado intravenosamente para controlar estado de mal epiléptico	Sedação Síndrome de abstinência (ver Capítulo 45)	Ver Capítulo 45

[a]Oxcarbazepina e eslicarbazepina, recém-introduzidas, são semelhantes; alega-se que tenham menos efeitos adversos. [b]A fosfenitoína é um profármaco de fenitoína hidrossolúvel que é mais seguro do que a fenitoína quando administrada por injeção. [c]Trimetadiona é semelhante à etossuximida, pois atua seletivamente em crises de ausência, mas apresenta maior toxicidade (especialmente o risco de reações de hipersensibilidade intensas e teratogenicidade). [d]Primidona é farmacologicamente semelhante ao fenobarbital e é convertida em fenobarbital no organismo. Não tem vantagens claras e é mais passível de produzir reações de hipersensibilidade e, portanto, é usada raramente nos dias atuais.

Tabela 46.2 **Propriedades dos novos fármacos antiepilépticos.[a]**

	Local de ação						
Fármaco	**Canal de sódio**	**Receptor $GABA_A$**	**Canal de cálcio**	**Outro**	**Usos principais**	**Principal(ais) efeito(s) adverso(s)**	**Farmacocinética**
Vigabatrina	—	—	—	Inibição da GABA transaminase	Todos os tipos Parece ser eficaz em pacientes	Sedação, alterações comportamentais e do humor	Meia-vida plasmática curta, mas inibição

					resistentes a outros fármacos	(ocasionalmente psicose) Falhas no campo visual	enzimática prolongada
Lamotrigina	+	—	?+	Inibe liberação de glutamato	Todos os tipos	Tontura, sedação, erupções cutâneas	Meia-vida plasmática de 24 a 36 horas
Gabapentina, pregabalina	—	—	+	—	Crises parciais	Poucos efeitos adversos, principalmente sedação	Meia-vida plasmática de 6 a 9 horas
Felbamato	+	+	?+	Bloqueio do receptor NMDA?	Usado geralmente para casos graves (síndrome de Lennox-Gastaut) em virtude do risco de reação adversa	Poucos efeitos adversos agudos, mas pode causar anemia aplásica e lesão hepática (rara, mas grave)	Meia-vida plasmática de aproximadamente 20 horas Eliminado em forma inalterada
Tiagabina	—	—	—	Inibe captação de GABA	Crises parciais	Sedação Tontura Sensação de cabeça vazia	Meia-vida plasmática de aproximadamente 7 horas Metabolismo hepático
Topiramato	+	?+	?+	Bloqueador do receptor AMPA	Crises parciais e generalizadas tônico-clônicas Síndrome Lennox-Gastaut	Sedação Menos interações farmacocinéticas que a fenitoína Malformação fetal	Meia-vida plasmática de aproximadamente 20 horas Eliminado em forma inalterada
Levetiracetam[a]	—	—	—	Liga-se à proteína SV2A	Crises parciais e tônico-clônicas generalizadas	Sedação (discreta)	Meia-vida plasmática de aproximadamente 7 horas Eliminado em forma inalterada
Zonisamida	+	?+	+	—	Crises parciais	Sedação (discreta) Supressão do apetite e perda de peso	Meia-vida plasmática de aproximadamente 70 horas
Rufinamida	+	—	—	Inibe recaptura de GABA?+	Crises parciais	Cefaleia, tontura, fadiga	Meia-vida plasmática 6 a 10 horas

Lacosamida	+	—	—	—	Crises parciais	Náuseas e vômitos, vertigens, distúrbios visuais, coordenação comprometida, mudanças do humor	Meia-vida plasmática de 13 horas
Perampanel	—	—	—	Antagonista AMPA não competitivo	Crises parciais	Vertigens, ganho de peso, sedação, coordenação comprometida, alterações do humor e do comportamento	Meia-vida plasmática de 70 a 100 horas

[a]O brivaracetam é um análogo estrutural.

SV2A, proteína da vesícula sináptica 2A (do inglês, *synaptic vesicle protein 2A*).

■ Inibi3ro dos canais de c6lcio

Todos os fármacos que são usados para tratar crises de ausência (p. ex., **etossuximida** e **valproato**) compartilham a capacidade de bloquear os canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T. A atividade do canal do tipo T é importante para a determinação da despolarização rítmica dos neurônios do tálamo associados às crises de ausência (Khosravani *et al*., 2004).

A **gabapentina**, embora desenhada como um simples análogo de GABA, que seria suficientemente lipossolúvel para penetrar a barreira hematencefálica, deve seu efeito antiepiléptico principalmente à ação sobre os canais de cálcio do tipo P/Q. Ao ligar-se a uma subunidade em particular do canal ($\alpha 2\delta 1$), a gabapentina e a **pregalabina** (um análogo relacionado) reduzem o tráfego para a membrana plasmática dos canais de cálcio que contêm esse subunidade, diminuindo, assim, a entrada de cálcio nos terminais nervosos e reduzindo a liberação de diferentes neurotransmissores e moduladores.

■ Outros mecanismos

Muitos dos novos fármacos antiepilépticos foram desenvolvidos empiricamente com base na atividade em modelos animais. Seu mecanismo de ação em nível celular ainda não é totalmente compreendido.

Acredita-se que o **levetiracetam** interfira na liberação do neurotransmissor, por meio da ligação à proteína da vesícula sináptica 2A (SV2A; do inglês, *synaptic vesicle protein 2A*) envolvida em acoplamento e fusão da vesícula sináptica. O **brivaracetam**, um agente antiepiléptico relacionado, também se liga à SV2A com uma afinidade 10 vezes superior.

Enquanto um fármaco pode parecer trabalhar por meio de um dos principais mecanismos descritos, a avaliação detalhada geralmente revela outras ações que também podem ser terapeuticamente relevantes. Por exemplo, a **fenitoína** tem sido estudada com grandes detalhes.

Não somente causa bloqueio dependente do uso nos canais de sódio (p. 583), mas também afeta outros aspectos da função de membrana, incluindo os canais de cálcio e a potencialização pós-tetânica, bem como a fosforilação das proteínas intracelulares por quinases ativadas pela calmodulina, o que também poderia interferir na excitabilidade da membrana e na função sináptica.

O antagonismo em receptores de aminoácidos excitatórios ionotrópicos tem sido um foco principal na pesquisa de novos fármacos antiepilépticos. Apesar de demonstrarem eficácia nos modelos animais, em geral não se demonstraram úteis na clínica, porque a margem entre o efeito anticonvulsivo desejado e os efeitos adversos inaceitáveis, como a perda da coordenação motora, era muito estreita. No entanto, o **perampanel**, um antagonista não competitivo dos receptores AMPA, foi aprovado como tratamento adjuvante para as crises parciais.

Mecanismo de ação dos antiepilépticos 

- Acredita-se que os principais antiepilépticos atuem principalmente por três mecanismos:
  - Reduzindo a excitabilidade elétrica das membranas celulares, principalmente por meio do bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
  - Potencializando a inibição sináptica mediada pelo GABA; isso pode ser obtido por potencialização da ação pos-sinaptica do GABA, por inibição da GABA transaminase ou pela inibição da captura de GABA nos neurônios e células gliais
  - Inibindo os canais de cálcio do tipo T (importantes no controle das crises de ausência)
- Fármacos mais recentes atuam por outros mecanismos, alguns ainda não elucidados.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina é quimicamente relacionada com os fármacos antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 48) e, em um teste de triagem, verificou-se que inibe crises eletricamente provocadas em camundongos. Farmacológica e clinicamente, suas ações assemelham-se às da fenitoína, embora pareça ser particularmente eficaz no tratamento de crises parciais complexas (p. ex., epilepsia psicomotora). Também é usada para tratar outras afecções, tais como dor neuropática (ver Capítulo 43) e transtorno maníaco-depressivo (ver Capítulo 48).

Aspectos farmacocinéticos

A carbamazepina é bem absorvida, porém de maneira lenta, após a administração oral. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 30 horas quando administrada em dose única, mas é forte agente indutor de enzimas hepáticas, e a meia-vida plasmática se abrevia para cerca de 15 horas quando é administrada repetidamente. Alguns de seus metabólitos apresentam propriedades antiepilépticas. Usa-se uma preparação de liberação lenta para pacientes que apresentam efeitos adversos transitórios coincidindo com picos de concentração plasmática após doses orais.

■ Efeitos adversos

A carbamazepina produz vários efeitos adversos que variam de sonolência, tontura e ataxia a alterações mentais e motoras mais graves.[4] Também pode causar retenção hídrica (e, por isso, hiponatremia; ver Capítulo 30) e vários efeitos adversos gastrintestinais e cardiovasculares. A incidência e a intensidade desses efeitos são relativamente baixas em comparação com outros fármacos. O tratamento geralmente é iniciado com baixa dose, elevada gradualmente para evitar toxicidade relacionada com a dose. Pode ocorrer depressão intensa da medula óssea, causando neutropenia, e outras formas graves de reação de hipersensibilidade, especialmente em pessoas de origem asiática (ver Capítulo 12).

A carbamazepina é poderoso indutor de enzimas microssômicas hepáticas e, desse modo, acelera o metabolismo de muitos outros fármacos, tais como fenitoína, contraceptivos orais, varfarina e corticosteroides, bem como dela própria. Ao iniciar o tratamento, aplica-se o oposto da estratégia de "dose de ataque": doses baixas iniciais são gradualmente aumentadas, uma vez que, quando no início do tratamento, as enzimas metabolizadoras não estão induzidas, e mesmo as doses baixas podem causar efeitos adversos (particularmente ataxia); à medida que ocorre a indução enzimática, são necessárias doses mais elevadas para manter as concentrações plasmáticas terapêuticas. Em geral, não é aconselhável combiná-la com outros fármacos antiepilépticos, e interações com outros fármacos (p. ex., varfarina) metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) são comuns e clinicamente importantes. A **oxcarbazepina** é um profármaco metabolizado até um composto que se assemelha muito à carbamazepina, com ações semelhantes, porém menor tendência para induzir enzimas que metabolizam fármacos. Outro fármaco relacionado estruturalmente, a **eslicarbazepina**, pode apresentar menos efeitos sobre a metabolização de enzimas.

FENITOHNA

A fenitoína é o membro mais importante do grupo de compostos da hidantoína e é estruturalmente relacionada com os barbitúricos. É altamente eficaz em reduzir a intensidade e a duração de convulsões induzidas eletricamente em camundongos, embora seja ineficaz em convulsões induzidas por PTZ. Devido aos seus muitos efeitos acessórios e a um comportamento farmacocinético imprevisível, o uso da fenitoína está diminuindo. O fármaco é eficaz em várias formas de crises parciais e generalizadas, embora não em crises de ausência, que podem até piorar.

■ Aspectos farmacocinйticos

A fenitoína tem certas peculiaridades farmacocinéticas que precisam ser levadas em consideração quando usada clinicamente. É bem absorvida por via oral, e cerca de 80 a 90% do conteúdo plasmático é ligado à albumina. Outros fármacos, tais como os salicilatos, a fenilbutazona e o valproato, inibem sua ligação competitivamente (ver Capítulo 58). Isso eleva a concentração de fenitoína livre, mas também aumenta a depuração hepática de fenitoína, podendo potencializar ou reduzir o efeito da fenitoína de modo imprevisível. A fenitoína é metabolizada pelo sistema de oxidases de função mista hepática e eliminada principalmente como glicuronídio. Causa indução enzimática e, desse modo, aumenta a taxa de metabolismo de outros fármacos (p. ex., anticoagulantes orais). O metabolismo da própria fenitoína pode ser

aumentado ou competitivamente inibido por vários outros fármacos que compartilham as mesmas enzimas hepáticas. O **fenobarbital** produz ambos os efeitos, e como a inibição competitiva é imediata, enquanto a indução leva tempo, ele inicialmente aumenta e depois reduz a atividade farmacológica da fenitoína. O **etanol** tem efeito duplo semelhante.

O metabolismo da fenitoína mostra a característica de saturação (ver Capítulo 11), o que significa que, acima da faixa de concentração plasmática terapêutica, a taxa de inativação não aumenta em proporção com a concentração plasmática. As consequências disso são as seguintes:

- A meia-vida plasmática (aproximadamente 20 horas) passa a ser maior à medida que aumenta a dose
- A concentração plasmática média do estado de equilíbrio, obtida quando um paciente recebe dose diária constante, varia sem proporção com a dose. A Figura 46.4 mostra que, em um paciente, o aumento da dose em 50% fez com que a concentração plasmática do estado de equilíbrio aumentasse mais de 4 vezes.

A faixa de concentração plasmática acima da qual a fenitoína é eficaz sem causar efeitos adversos excessivos é bem estreita (aproximadamente 40 a 100 mol/l). A relação muito íngreme entre a dose e a concentração plasmática e os muitos fatores interatuantes significam que há considerável variação individual na concentração plasmática obtida com determinada dose. O monitoramento regular da concentração plasmática tem ajudado consideravelmente a obter o efeito terapêutico ótimo. A tendência, no passado, era acrescentar mais fármacos em casos nos quais um fármaco único falhasse em oferecer o controle adequado. Agora, reconhece-se que grande parte da imprevisibilidade pode ser atribuída à variabilidade farmacocinética, e o monitoramento regular da concentração plasmática tem reduzido o uso de polifarmácia.

■ Efeitos adversos

Os efeitos adversos da fenitoína começam a aparecer com concentrações plasmáticas que excedam 100 mol/l e podem ser graves acima de cerca de 150 mol/l. Os efeitos adversos mais leves incluem vertigem, ataxia, cefaleia e nistagmo, mas não sedação. Em concentrações plasmáticas mais elevadas, ocorre confusão acentuada com deterioração intelectual; o aumento paradoxal da frequência das crises é uma armadilha em particular para o profissional que prescreva de maneira incauta. Esses efeitos ocorrem agudamente e são rapidamente reversíveis. É frequente a ocorrência gradual de hiperplasia das gengivas, assim como hirsutismo e feições mais grosseiras, que provavelmente resultam do aumento da secreção de andrógenos. Anemia megaloblástica, associada à alteração do metabolismo do folato, ocorre algumas vezes e pode ser corrigida administrando-se ácido fólico (ver Capítulo 26). Reações de hipersensibilidade, principalmente erupções (*rashes*), são bem comuns. A fenitoína também tem sido implicada como causa de aumento da incidência de malformações fetais em crianças que nasceram de mães epilépticas, particularmente a ocorrência de fenda palatina, associada à formação de metabólito epóxido. Ocorrem reações idiossincráticas intensas, incluindo hepatite, reações cutâneas e alterações linfocitárias neoplásicas, em pequena proporção de pacientes.

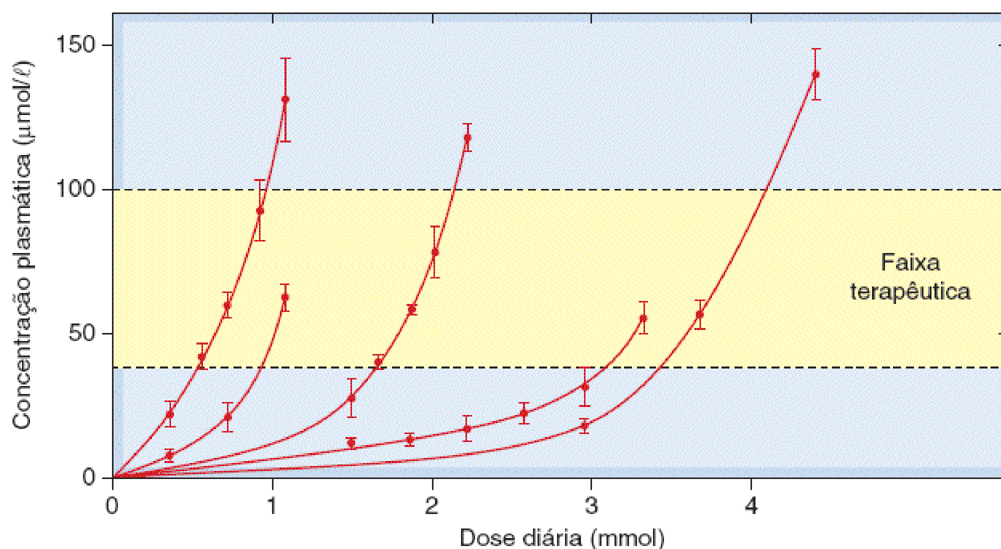


Figura 46.4 **Relação não linear entre dose diária de fenitoína e concentração plasmática no estado de equilíbrio em cinco indivíduos**. Embora a faixa terapêutica seja bem ampla (40 a 100 mol/l), a dose diária exigida varia grandemente entre os indivíduos e, para qualquer indivíduo, a dose tem de ser ajustada precisamente para manter-se dentro da faixa de concentração plasmática aceitável. (Redesenhada de Richens, A., Dunlop, A., 1975. Lancet 2, 247.)

VALPROATO

O valproato é um ácido monocarboxílico simples geralmente administrado como sal de sódio. Não tem relação química com nenhuma outra classe de antiepiléptico e, em 1963, descobriu-se muito acidentalmente que ele apresentava propriedades anticonvulsivantes em camundongos. Inibe a maioria dos tipos de convulsões induzidas experimentalmente e é eficaz em muitos tipos de epilepsia, sendo particularmente útil em certos tipos de epilepsia infantil, nos quais sua baixa toxicidade e sua falta de ação sedativa são importantes, e em adolescentes que exibem tanto crises tônico-clônicas ou mioclônicas quanto crises de ausência, porque o valproato (diferentemente da maioria dos antiepilépticos) é eficaz sobre ambas. Assim como a carbamazepina, o valproato também é usado em afecções psiquiátricas, tais como doença depressiva bipolar (ver Capítulo 48).

O valproato atua por vários mecanismos (ver Tabela 46.1), com a importância relativa de cada um ainda por ser esclarecida. Causa aumento significativo do conteúdo de GABA do cérebro e é inibidor fraco do sistema de enzimas que inativa o GABA, a saber, GABA transaminase e semialdeído succínico desidrogenase (ver Capítulo 39), mas estudos *in vitro* sugerem que esses efeitos seriam muito discretos com a dosagem clínica. Outros inibidores mais potentes dessas enzimas (p. ex., **vigabatrina**; p. 589) também aumentam o conteúdo de GABA e têm efeito anticonvulsivante em animais experimentais. Há algumas evidências de que ele aumente a ação do GABA por ação pós-sináptica, mas não há evidências claras que afetem as respostas sinápticas inibitórias. Inibe os canais de sódio, porém menos que a fenitoína, e inibe os canais de cálcio do tipo T, o que pode explicar o motivo de ser eficaz contra crises de ausência.

O valproato é bem absorvido por via oral e é eliminado principalmente como glicuronídio na urina, sendo sua meia-vida plasmática de cerca de 15 horas.

■ Efeitos adversos

O valproato está contraindicado em mulheres em idade fértil, porque é um potente teratógeno (mais ainda do que os anticonvulsivantes que tendem a partilhar a sua farmacologia secundária) (p. 590), causando espinha bífida e outros defeitos do tubo neural.

Outro efeito adverso grave, mas raro, é a hepatotoxicidade. Comumente, ocorre aumento de transaminase glutâmico-oxalacética no plasma, o que sinaliza algum grau de lesão hepática, mas são raros os casos comprovados de hepatite induzida pelo valproato. Os poucos casos de hepatite fatal em pacientes tratados com valproato podem ter sido causados por outros fatores. Mais comumente, o valproato causa afinamento e encrespamento dos cabelos em cerca de 10% dos pacientes. Estão sendo desenvolvidos análogos do valproato, com efeitos adversos potencialmente reduzidos.

ETOSSUXIMIDA

A etossuximida é mais um fármaco desenvolvido empiricamente por modificação da estrutura do anel do ácido barbitúrico. Farmacológica e clinicamente, contudo, é diferente dos fármacos até aqui discutidos, pois é ativa em convulsões induzidas pelo PTZ em animais e em crises de ausência no ser humano, com pouco ou nenhum efeito sobre outros tipos de epilepsias. Suplantou a **trimetadiona**, o primeiro fármaco eficaz nas crises de ausência, mas que apresentava efeitos adversos importantes. A etossuximida é usada clinicamente por seu efeito seletivo sobre as crises de ausência.

A etossuximida e a trimetadiona, ao contrário de outros fármacos antiepilépticos, atuam principalmente pela inibição dos canais de cálcio tipo T, que têm um papel na geração do ritmo de disparo nos neurônios de retransmissão talâmicos, que gera o padrão de EEG de pico e onda 3/s característico dos ataques de ausência.

A etossuximida é bem absorvida, sendo metabolizada e eliminada de maneira muito semelhante à do fenobarbital, e tem meia-vida plasmática de cerca de 60 horas. Seus principais efeitos adversos são náuseas e anorexia, algumas vezes letargia e tontura, e acredita-se que precipite crises tônico-clônicas em pacientes suscetíveis. Muito raramente, pode causar reações de hipersensibilidade intensas.

FENOBARBITAL

▼ O fenobarbital foi um dos primeiros barbitúricos a ser desenvolvido, mas é raramente usado hoje em dia. A sua efetividade clínica assemelha-se à da fenitoína; ele afeta a duração e a intensidade das crises artificialmente induzidas, em vez do limiar de convulsão, sendo (tal como a fenitoína) ineficaz no tratamento das crises de ausência. A **primidona**, agora também raramente utilizada, atua ao ser metabolizada em fenobarbital, causando, com frequência, reações de hipersensibilidade. Os usos clínicos do fenobarbital são virtualmente

os mesmos que os da fenitoína, mas é raramente utilizado porque provoca sedação. Por muitos anos, foi amplamente utilizado em crianças, incluindo profilaxia depois de convulsões febris na infância, porém pode causar alterações no comportamento e hipercinesias. No entanto, é amplamente utilizado na prática veterinária.

■ Aspectos farmacocinéticos

▼ O fenobarbital é bem absorvido, e cerca de 50% do fármaco no sangue está ligado à albumina. É eliminado lentamente do plasma (meia-vida de 50 a 140 horas). Aproximadamente 25% são eliminados inalterados na urina. Como o fenobarbital é um ácido fraco, sua ionização e, em consequência, a eliminação renal são aumentadas se a urina for alcalinizada (ver Capítulo 10). Os 75% restantes são metabolizados, principalmente por oxidação e conjugação pelas enzimas microssômicas hepáticas. O fenobarbital é um potente indutor das enzimas CYP hepáticas, e diminui a concentração plasmática de vários outros fármacos (p. ex., esteroides, contraceptivos orais, varfarina, antidepressivos tricíclicos) em magnitude tal que chega a ser clinicamente importante.

■ Efeitos adversos

▼ O principal efeito adverso do fenobarbital é a sedação, que costuma ocorrer em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica para controle das crises. Esse é um sério inconveniente, porque o fármaco pode ter que ser usado por anos. Parece ocorrer certo grau de tolerância ao efeito sedativo, mas testes objetivos de cognição e de desempenho motor mostram comprometimento até mesmo durante o tratamento por longo tempo. Outros efeitos adversos que podem ocorrer com dosagem clínica incluem anemia megaloblástica (semelhante à causada pela fenitoína), reações leves de hipersensibilidade e osteomalacia. Assim como outros barbitúricos, não pode ser usado em pacientes com porfiria (ver Capítulo 12). Na superdosagem, o fenobarbital deprime as funções do tronco encefálico, produzindo coma e falência respiratória e circulatória, tal como todos os barbitúricos.

BENZODIAZEPHNICOS

Os benzodiazepínicos podem ser utilizados para o tratamento tanto de convulsões agudas, especialmente em crianças – midazolam administrado por via bucal ou **diazepam** administrado por via retal – quanto para o estado de mal epiléptico (afecção potencialmente fatal, na qual ocorrem crises epilépticas quase sem interrupção) para o qual agentes como o **lorazepam**, diazepam ou **clonazepam** são administrados de forma intravenosa. A vantagem no estado de mal epiléptico é que atua muito rapidamente em comparação com outros antiepilépticos. Com a

maioria dos benzodiazepínicos (ver Capítulo 45), o efeito sedativo é pronunciado demais para que seja utilizado na terapia antiepiléptica de manutenção, e ocorre o desenvolvimento de tolerância após 1 a 6 meses. O **clonazepam** é único entre os benzodiazepínicos em que, em adição à sua atuação sobre o receptor $GABA_A$, ele também inibe os canais de cálcio do tipo T. Tanto ele quanto o composto relacionado **clobazam** são considerados relativamente seletivos como antiepilépticos. A sedação é o principal efeito adverso desses compostos, e um problema adicional pode ser a síndrome de abstinência, que resulta em exacerbação das crises convulsivas se o fármaco for interrompido abruptamente.

ANTIEPILЙPTICOS MAIS MODERNOS

Vigabatrina

A vigabatrina, o primeiro "fármaco planejado" no campo da epilepsia, é um análogo com substituição vinil do GABA que foi elaborado como inibidor irreversível da enzima GABA transaminase que metaboliza o GABA. Em estudos com animais, vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA do cérebro e também aumenta a liberação de GABA provocada por estimulação, o que significa que a inibição da GABA transaminase pode elevar o compartimento liberável de GABA e aumentar efetivamente a transmissão inibitória. Nos seres humanos, vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA no líquido cerebrospinal. Embora sua meia-vida plasmática seja curta, produz efeito prolongado porque a enzima é bloqueada irreversivelmente, e pode ser administrada por via oral, 1 vez/dia.

A autorização da vigabatrina está restrita aos pacientes com epilepsia resistente que não responderam a outras combinações adequadas de fármacos ou as toleraram. Uma grande desvantagem da vigabatrina é o desenvolvimento de defeitos visuais periféricos em uma porcentagem dos pacientes com a terapia a longo prazo, necessitando, assim, de exames de acompanhamento sistemáticos dos campos visuais em intervalos regulares. Vigabatrina pode causar depressão e, ocasionalmente, alterações psicóticas e alucinações em uma minoria dos pacientes.

Lamotrigina

Lamotrigina, embora sem relação química, assemelha-se à fenitoína e à carbamazepina em seus efeitos farmacológicos, mas parece que, apesar de seu mecanismo de ação semelhante, tem perfil terapêutico mais amplo que os fármacos mais antigos, com eficácia significativa contra crises de ausência (também é usada para tratar alterações psiquiátricas não relacionadas). Seus principais efeitos adversos são náuseas, tontura e ataxia, além de reações de hipersensibilidade (principalmente erupções leves, mas ocasionalmente mais intensas). Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas, sem anomalias farmacocinéticas em particular, e a administração é por via oral.

Felbamato

Felbamato é um análogo de um ansiolítico obsoleto, o **meprobamato**. É ativo em muitos modelos de crises em animais e tem espectro clínico mais amplo que os antiepilépticos mais antigos, mas seu mecanismo de ação no nível celular é incerto. Seus efeitos adversos agudos

são leves, principalmente náuseas, irritabilidade e insônia, mas ocasionalmente causa reações intensas, resultando em anemia aplásica ou hepatite. Por essa razão, seu uso recomendado limita-se a uma forma de epilepsia intratável (p. ex., em crianças com síndrome de Lennox-Gastaut), não responsiva a outros fármacos. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas e pode aumentar a concentração plasmática de outros antiepilépticos administrados concomitantemente.

Gabapentina e pregabalina

Gabapentina e pregabalina são eficazes nas crises parciais. Os efeitos adversos (sonolência, cefaleias, fadiga, vertigens e ganho de peso) são menos intensos do que com muitos antiepilépticos. A absorção da gabapentina no intestino depende do sistema transportador de aminoácidos e mostra propriedade de saturabilidade, que significa que elevar a dose não aumenta proporcionalmente a quantidade absorvida. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 6 horas, exigindo posologia de 2 a 3 vezes/dia. Pregabalina é mais rapidamente absorvida no intestino e tem meia-vida mais longa (6 a 12 horas). Como esses fármacos são excretados inalterados na urina, eles devem ser usados com cuidado em pacientes cuja função renal esteja alterada. Ambos os fármacos são também usados como analgésicos para tratar a dor neuropática (ver Capítulo 43) e como ansiolíticos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (ver Capítulo 45). Recentemente, tornaram-se fármacos de uso abusivo especialmente populares entre utilizadores de heroína e podem contribuir para as mortes por superdosagem de opioides (ver Capítulo 50).

Tiagabina

Tiagabina é um análogo do GABA capaz de penetrar na barreira hematencefálica. Apresenta meia-vida plasmática curta, sendo principalmente utilizado como terapia adjuvante nas crises parciais. Seus principais efeitos adversos são sonolência e confusão, vertigens, fadiga, agitação e tremor.

Topiramato

Topiramato é um fármaco que aparenta fazer um pouco de tudo, bloqueando canais de sódio e potássio, potencializando a ação do GABA, bloqueando os receptores AMPA e, em boa medida, inibindo fracamente a anidrase carbônica. A sua efetividade clínica assemelha-se à da fenitoína, e alega-se que ele produza menos efeitos adversos graves, além de ser desprovido das propriedades farmacocinéticas que causam problemas com a fenitoína. Atualmente, é utilizado principalmente como terapia adjuvante nos casos refratários de crises parciais e generalizadas.

Levetiracetam

Levetiracetam foi desenvolvido como análogo do **piracetam**, fármaco desenvolvido para melhorar a função cognitiva e que se descobriu, por acidente, ter atividade antiepiléptica em modelos animais. Incomumente, não apresenta atividade em modelos convencionais como os testes do choque elétrico e do PTZ, mas é eficaz no modelo audiogênico e da excitação (p. 582). O levetiracetam é eliminado inalterado na urina. Os efeitos adversos comuns incluem

cefaleias, inflamação do nariz e garganta, sonolência, vômitos e irritabilidade. **Brivaracetam** é semelhante ao levetiracetam.

Zonisamida

Zonisamida é um composto sulfonamídico originalmente desenvolvido para ser antibacteriano e que mostrou, acidentalmente, ter propriedades antiepilépticas. É livre de efeitos adversos maiores, embora cause sonolência, e apresenta interação séria com outros fármacos. Tende a suprimir o apetite e causar perda de peso e, algumas vezes, é usado com esta finalidade. Zonisamida tem meia-vida plasmática longa, de 60 a 80 horas, sendo parcialmente eliminada inalterada e parcialmente convertida em metabólito glicuronídico. Está licenciada para uso como tratamento adjunto nas crises parciais e generalizadas, porém deve ser eficaz como monoterapia.

Rufinamida

Rufinamida é um derivado de triazol estruturalmente não relacionado com outros fármacos antiepilépticos. Está licenciada para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut e pode também ser eficaz em crises parciais. Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas e não é metabolizada pelas enzimas CYP.

Perampanel

Perampanel é efetivo nas crises parciais refratárias. Os efeitos adversos incluem vertigens, sedação, fadiga, irritabilidade, ganho de peso e perda da coordenação motora. Existe risco de sérios problemas psiquiátricos em alguns indivíduos (pensamentos violentos, até mesmo homicidas, e comportamento ameaçador).

Lacosamida

Utiliza-se lacosamida para tratar as crises parciais. Os efeitos adversos incluem náuseas, vertigens, sedação e fadiga. Produz alívio da dor derivada da neuropatia diabética.

Estiripentol

Estiripentol apresenta alguma eficácia como terapia adjunta em crianças. Aumenta a liberação de GABA e prolonga os eventos sinápticos mediados por GABA de maneira semelhante ao fenobarbital. Também inibe a lactato desidrogenase (LDH), o que pode reduzir a produção de energia metabólica necessária para manter os ataques.

NOVOS FБRMACOS

Existe um número de novos agentes antiepilépticos com novos mecanismos de ação aprovados ou em estágios finais de ensaios clínicos.[5] Ganaxolona, estruturalmente semelhante aos neuroesteroides endógenos (ver Capítulo 39), é um modulador alostérico positivo dos receptores $GABA_A$, contendo subunidades δ, que foi recentemente aprovado para o tratamento

da doença CDLK5, uma forma rara de epilepsia genética que afeta predominantemente meninas jovens. O canabidiol, o principal componente não psicoativo da *Cannabis* (ver Capítulo 20), foi recentemente aprovado nos EUA para o tratamento das síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut. Os mecanismos subjacentes à sua eficácia antiepiléptica são pouco claros, uma vez que há baixa afinidade pelos receptores canabinoides CB_1 e CB_2. Outros fitocanabinoides parecem ter propriedades anticonvulsivantes – uma área a observar. O everolimo, um inibidor do alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR, ver Capítulo 27), está em ensaios clínicos de fase III para ataques parciais. Tonabersate é um inibidor neuronal das junções *gap* que mostra ser promissor.

Já há algum tempo que se espera que a identificação de mutações epiletogênicas de genes que codificam canais iônicos específicos e outras proteínas funcionais (Weber e Lerche, 2008) leve a novos fármacos que tenham como potenciais alvos essas descobertas, mas ainda estamos à espera.

OUTROS USOS DOS ANTIEPILЙPTICOS

Foi comprovado que os antiepilépticos têm aplicações clínicas muito mais amplas do que originalmente se considerava, e os ensaios clínicos têm demonstrado que muitos deles são eficazes nas seguintes afecções:

- Transtorno bipolar (**valproato**, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato; ver Capítulo 48)
- Profilaxia da enxaqueca (**valproato**, **gabapentina**, **topiramato**, ver Capítulo 16)
- Transtornos de ansiedade (**gabapentina**, **pregabalina**; ver Capítulo 45)
- Dor neuropática (**gabapentina**, **pregabalina**, **carbamazepina**, **lamotrigina**; ver Capítulo 43).

Esta multiplicidade surpreendente de indicações clínicas pode refletir o fato de os mecanismos neurobiológicos semelhantes, envolvendo plasticidade sináptica e aumento da excitabilidade de populações interconectadas de neurônios, serem subjacentes a cada uma dessas alterações.

FБRMACOS ANTIEPILЙPTICOS E GRAVIDEZ

Existem inúmeras implicações importantes para uma mulher que utilize fármacos antiepilépticos. Por induzirem as enzimas hepáticas CYP3A4, alguns fármacos antiepilépticos podem aumentar o metabolismo do contraceptivo oral, reduzindo, portanto, a sua eficácia (ver Capítulo 36). Acredita-se que fármacos como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, topiramato e valproato, tomados durante a gravidez, tenham algum risco de efeitos teratogênicos, embora a magnitude do risco pareça maior com o valproato. Ainda precisa ser esclarecido se os novos agentes também apresentam esse problema. A indução das enzimas CYP pode resultar em deficiência de vitamina K no recém-nascido (ver Capítulo 26).

Usos clínicos dos antiepilépticos 

- Convulsões tonico-clonicas generalizadas:
  - **Valproato**, **lamotrigina** ou **carbamazepina**
  - Uso de um único fármaco é preferido, quando possível, para evitar interações farmacocinéticas
  - Novos agentes incluem **topiramato**, **levetiracetam**
- Convulsões parciais (focais): **carbamazepina** ou **lamotrigina**; alternativas incluem **valproato**, **levetiracetam**, **clobazam**, **gabapentina**, **topiramato**
- Crises de ausência: **etossuximida**, **valproato**
  - O **valproato** é o fármaco de primeira escolha quando crises de ausência coexistem com convulsões tonico-clonicas, porque a maior parte dos outros fármacos usados para convulsões tonico-clonicas pode agravar os ataques de ausência
- Convulsões mioclônicas: **valproato**, **topiramato**, **levetiracetam**
- *Status epilepticus*: **lorazepam** intravenoso ou (na ausência de veias acessíveis, **midazolam** intramuscular ou oromucoso, ou **diazepam** retal)
- Dor neuropática: por exemplo, **carbamazepina**, **gabapentina** (ver Capítulo 43)
- Para estabilizar o humor em transtorno afetivo mono ou bipolar (como alternativa ao **lítio**): por exemplo, **carbamazepina**, **valproato** (ver Capítulo 48).

ESPASMO MUSCULAR E RELAXANTES MUSCULARES

Muitas doenças do encéfalo e da medula espinal produzem aumento do tônus muscular, o qual pode ser doloroso e incapacitante. São exemplos a espasticidade decorrente de lesão ao nascimento ou de doença vascular encefálica e a paralisia produzida por lesões da medula espinal. A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa que é acionada por agressão inflamatória ao sistema nervoso central (ver Capítulo 41). Quando a doença progride por alguns anos, pode causar rigidez muscular e espasmos, assim como outros sintomas, como dor, fadiga, dificuldade para urinar e tremores. Traumatismo local ou reação inflamatória, como na artrite, podem também causar espasmo muscular, e lombalgia crônica também costuma associar-se a espasmo muscular local.

Existem certos fármacos que atuam centralmente e possuem o efeito de reduzir o tônus basal do músculo, sem afetar seriamente sua capacidade de contrair-se transitoriamente sob controle voluntário. A distinção entre movimentos voluntários e “tônus basal” não é nítida, e a seletividade desses fármacos não é completa. O controle postural, por exemplo, geralmente é prejudicado por relaxantes musculares de ação central. Além disso, os fármacos que afetam o controle motor costumam produzir efeitos um tanto generalizados sobre o sistema nervoso central, ocorrendo sonolência e confusão como efeitos adversos muito comuns desses agentes.

O **baclofeno** (ver Capítulo 39) é um derivado clorofenílico do GABA, originalmente preparado como agente lipofílico semelhante ao GABA, com a finalidade de auxiliar na

penetração da barreira hematencefálica, que é impermeável ao próprio GABA. O baclofeno é agonista seletivo dos receptores $GABA_B$ (ver Capítulo 39). A ação antiespástica do baclofeno é exercida principalmente na medula espinal, em que inibe a ativação mono e polissináptica dos neurônios motores. É eficaz quando administrado por via oral e é usado no tratamento da espasticidade associada a esclerose múltipla ou traumatismo medular. No entanto, não tem efeito na espasticidade cerebral causada por lesão neonatal.

O baclofeno produz vários efeitos adversos, particularmente sonolência, falta de coordenação motora e náuseas, e também pode ter efeitos comportamentais. Não é útil na epilepsia.

Benzodiazepínicos são discutidos em detalhes no Capítulo 45. Produzem relaxamento muscular por efeito na medula espinal. Também são ansiolíticos.

Tizanidina é um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos que alivia a espasticidade associada à esclerose múltipla e à lesão à medula espinal.

Durante muitos anos, evidências anedóticas sugeriram que fumar **maconha** (ver Capítulo 20) aliviava os espasmos musculares dolorosos associados à esclerose múltipla. **Sativex**, um extrato de maconha contendo ^{9}-tetra-hidrocanabinol (também conhecido por THC ou **dronabinol**; ver Capítulo 19) e canabidiol, está licenciado em alguns países como tratamento da espasticidade na esclerose múltipla. Também apresenta propriedades analgésicas (ver Capítulos 20 e 43).

Metocarbamol é usado para tratar dor e rigidez muscu-lares. Seu mecanismo de ação não é claro.

Dantroleno atua perifericamente, em vez de centralmente, produzindo relaxamento muscular (ver Capítulo 4).

Toxina botulínica (ver Capítulo 14) injetada no músculo inibe a liberação de acetilcolina, causando paralisia de longa duração confinada ao local da injeção; sua utilização para tratar espasmos musculares está aumentando. A utilização não medicinal como tratamento de "beleza" tornou-se generalizada.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Browne, T.R., Holmes, G.L., 2008. Handbook of Epilepsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Um livro compacto que cobre a maioria das áreas da epilepsia e seu tratamento*)

Patogênese e tipos de epilepsia

Deblaere, K., Achten, E., 2008. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. Eur. Radiol. 18, 119–129. (*Descreve a utilização da imagem do cérebro no diagnóstico da epilepsia*)

Grone, B.P., Baraban, S.C., 2015. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. Nat. Neurosci. 18, 339–343. (*Boa descrição de modelos animais de epilepsia mais antigos e o uso de modelos invertebrados mais recentes para estudar as epilepsias genéticas idiopáticas*)

Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., et al., 2004. Gating effects of mutations in the $Ca_V3.2$ T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. J. Biol. Chem. 279, 9681–9684. (*Estudo que mostra que as mutações dos canais de cálcio vistas nas crises de ausência infantis provocam despolarizações neuronais anormais em camundongos transgênicos*)

Pandolfo, M., 2011. Genetics of epilepsy. Semin. Neurol. 31, 506–518.

Shin, H.S., 2006. T-type Ca^{2+} channels and absence epilepsy. Cell Calcium 40, 191–196.

Weber, Y.G., Lerche, H., 2008. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. Dev. Med. Child Neurol. 50, 648–654. (*Revisa como as mutações em canais iônicos ativados por ligantes e por voltagem estão associadas às síndromes idiopáticas da epilepsia*)

Fármacos antiepilépticos

Bialer, M., White, H.S., 2010. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 9, 68–82. (*Consideração interessante de novos caminhos para a descoberta de fármacos antiepilépticos*)

Shih, J.J., Whitlock, J.B., Chimato, N., Vargas, E., Karceski, S.C., Frank, R.D., 2017. Epilepsy treatment in adults and adolescents. Epilepsy Behav. 69, 186–222. (*Reúne as visões de uma série de peritos reconhecidos no tratamento da epilepsia sobre os tratamentos farmacológicos atuais para diferentes formas de epilepsia*)

[1] Em homenagem a Hughlings Jackson, destacado neurologista de Yorkshire no século IX e que publicou seu trabalho notável em *Annals of the West Riding Lunatic Asylum*.

[2] O brometo foi o primeiro agente antiepiléptico. Sua propensão a induzir a sedação e outros efeitos adversos resultou na sua retirada do mercado para medicina humana, embora ainda seja aprovado para uso em seres humanos em alguns países e possa ter uso na epilepsia resistente aos fármacos na infância. Ainda é bastante utilizado na prática veterinária para o tratamento da epilepsia em cachorros e gatos.

[3] Crises de ausência, paradoxalmente, costumam ser exacerbadas por fármacos que potencializam a atividade do GABA e são mais bem tratadas por fármacos que atuem por diferentes mecanismos, como a inibição do canal de cálcio tipo T.

[4] Um dos autores, que foi um jogador de hóquei sagaz, jogou em uma equipe com um goleiro que por vezes cometia erros bobos no início do jogo. Descobriu-se que ele sofria de epilepsia e havia tomado a sua dose de carbamazepina pouco antes do início do jogo.

[5] O site da Epilepsy Foundation (http://www.epilepsy.com/accelerating-new-therapies/new-therapies-pipeline#drugs) fornece detalhes sobre o grande número de medicamentos atualmente em desenvolvimento para o tratamento de epilepsias.

47 Fármacos Antipsicóticos

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo iremos nos concentrar na esquizofrenia e nos fármacos utilizados para tratá-la. Começaremos por descrever a doença e o que se conhece sobre a sua patogênese, incluindo as várias hipóteses neuroquímicas e suas relações com as ações dos principais tipos de fármacos antipsicóticos que estão em uso ou em desenvolvimento. Poderá ser encontrada informação adicional em Gross e Geyer (2012).

INTRODU3ГO

As doenças psicóticas incluem vários transtornos, mas o termo "fármacos antipsicóticos" – previamente conhecidos como *fármacos neurolépticos, fármacos antiesquizofrênicos* ou *tranquilizantes maiores* – refere-se convencionalmente aos usados para tratar esquizofrenia, uma das formas mais comuns e debilitantes de doença mental. Esses mesmos fármacos também são usados para tratar a mania (ver Capítulo 48) e outros transtornos comportamentais agudos. Farmacologicamente, a maioria é antagonista dos receptores de dopamina, embora muitos deles também atuem em outros alvos, particularmente nos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), os quais podem contribuir para a sua eficácia clínica. Os fármacos existentes têm muitas desvantagens em termos de sua eficácia e efeitos adversos. Têm sido obtidas melhoras graduais com os fármacos mais recentes, mas novas abordagens radicais necessitarão de melhor compreensão das causas e da patologia subjacente da doença, que ainda são mal compreendidas.[1]

NATUREZA DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia[2] (Stahl, 2008) afeta cerca de 1% da população. É uma das formas mais importantes de doença psiquiátrica porque afeta pessoas jovens, é frequentemente crônica e, em geral, altamente incapacitante.[3] Existe um fator hereditário importante na sua etiologia e sugestiva evidência de um transtorno fundamentalmente biológico. As principais características clínicas da doença são mostradas a seguir.

■ Sintomas positivos

- Delírios (frequentemente de natureza paranoide)
- Alucinações (muitas vezes na forma de vozes, que podem ser incitantes na sua mensagem)
- Transtorno do pensamento (compreendendo linhas de pensamento extravagantes, delírios de grandeza, frases distorcidas e conclusões irracionais)
- Comportamento anormal, desorganizado (tal como movimentos estereotipados, desorientação e, ocasionalmente, comportamentos agressivos)
- Catatonia (pode ser aparente como imobilidade ou atividade motora sem um propósito).

■ Sintomas negativos

- Afastamento de contatos sociais
- Aplanamento das respostas emocionais
- Anedonia (incapacidade em experimentar prazer)
- Relutância em executar tarefas diárias.

■ Cogni3ro

- Déficits na função cognitiva (p. ex., atenção, memória).

Adicionalmente, estão com frequência presentes ansiedade, culpabilidade, depressão e autopenalização, conduzindo a tentativas de suicídio que chegam a 50% dos casos, cerca de 10% dos quais com sucesso. O fenótipo clínico varia bastante, particularmente no que se refere ao equilíbrio entre sintomas positivos e negativos, e isso pode ter influência na eficácia dos fármacos antipsicóticos nos casos individuais. A esquizofrenia pode apresentar-se de forma drástica, em geral em pessoas jovens, com achados predominantemente positivos como alucinações, delírios e comportamento incontrolável ou, mais insidiosamente, em pacientes mais idosos com achados negativos, tais como humor aplanado e isolamento social. Os últimos podem estar mais debilitados do que aqueles que se apresentam atraindo mais atenção, e o prognóstico é geralmente pior. A deficiência cognitiva pode ser evidente mesmo antes do início dos outros sintomas. A esquizofrenia pode ter uma evolução por recaídas e remissões, ou ser crônica e progressiva, particularmente nos casos de início tardio. A esquizofrenia crônica era responsável pela maioria dos pacientes em hospitais psiquiátricos de longa permanência; após o fechamento de muitos desses hospitais, ela é hoje responsável por muitos dos marginalizados da sociedade.

Um achado caraterístico da esquizofrenia é uma deficiência na “atenção seletiva”. Enquanto um indivíduo normal rapidamente se acomoda aos estímulos de natureza familiar ou inconsequentes, e reage apenas a estímulos que sejam inesperados ou significativos, a capacidade dos pacientes esquizofrênicos em discriminar entre estímulos significativos e não significativos parece estar diminuída. Desse modo, o tique-taque de um relógio poderá suscitar tanta atenção quanto as palavras de um acompanhante; um pensamento casual, que uma pessoa normal dispensaria como inconsequente, pode tornar-se um imperativo irresistível.

ETIOLOGIA E PATOGKNESE DA ESQUIZOFRENIA

Fatores genŭticos e ambientais

As causas de esquizofrenia permanecem pouco claras, mas envolvem uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Assim, uma pessoa pode ter um código genético que a predispõe para a esquizofrenia, mas poderá ser necessária uma exposição a fatores ambientais para que se desenvolva esquizofrenia. As diferentes formas que a interação gene-ambiente pode tomar são discutidas em detalhe em Ayhan *et al*. (2016).

A doença evidencia uma tendência hereditária forte, mas incompleta. Em parentes de primeiro grau, o risco é cerca de 10%, mas mesmo em gêmeos monozigóticos (idênticos), se um deles tiver esquizofrenia, a probabilidade de o outro ser afetado é de apenas cerca de 50%, indicando a importância dos fatores ambientais. Estudos de ligação genética identificaram mais de 100 regiões genéticas (*loci*) associadas com um risco de esquizofrenia (Ripke *et al*., 2014; Sekar *et al*., 2016). Existem associações significativas entre polimorfismos em genes individuais e a possibilidade de um indivíduo desenvolver esquizofrenia, mas parece não existir nenhum gene isolado que tenha uma influência dominante. Alguns dos genes implicados na esquizofrenia estão também associados ao transtorno bipolar (ver Capítulo 48).

▼ As associações mais robustas são com genes que controlam o desenvolvimento neuronal, conectividade sináptica e neurotransmissão glutamatérgica. Estes incluem *componente do complemento 4A (C4A), neurorregulina, disbindina, DISC-1, TCF4* e *NOTCH4*. Aumentos na expressão de C4A resultam no aumento da poda sináptica (processo de eliminação de sinapses que ocorre entre a primeira infância e o início da puberdade) e pode ajudar a explicar o reduzido número de sinapses no cérebro de esquizofrênicos. Os camundongos transgênicos que

subexpressam neuregulina-1, uma proteína envolvida no desenvolvimento sináptico e na plasticidade e que controla a expressão do receptor NMDA, evidenciam um fenótipo em certos aspectos semelhante à esquizofrenia humana. O mau funcionamento dos receptores NMDA é ainda implicado pela associação genética com os genes para a D-amino-oxidase ácida (DAAO), a enzima responsável por metabolizar a D-serina, um modulador alostérico dos receptores NMDA (ver Capítulo 39), e para o ativador de DAAO (G72). A disbindina está localizada em domínios de densidade pós-sináptica e pode estar envolvida na remoção de receptores incluindo os receptores NMDA. A DISC-1 – que significa perturbado pela esquizofrenia-1 (do inglês, ***d****isrupted* ***i****n* ***sch****izophrenia-1*) – é uma proteína que se associa a proteínas citoesqueléticas e está envolvida em migração celular, crescimento de neuritos e trânsito (mobilidade) de receptores. Estudos genéticos populacionais sugerem que *NOTCH4*, um gene expresso no desenvolvimento, e TCF-4, um gene também associado a atraso mental, estão fortemente associados à suscetibilidade para esquizofrenia, mas os papéis precisos na sua etiologia ainda não foram elucidados. Entre outros genes de suscetibilidade sugeridos (tais como os genes para a amino-oxidase A [MAO-A], tirosina hidroxilase e os receptores D_2 da dopamina), alguns estão envolvidos na transmissão de monoaminas no sistema nervoso central (SNC). Contudo, o peso da evidência atual parece sugerir que a esquizofrenia pode resultar de uma transmissão glutamatérgica anormal, envolvendo uma diminuição na função do receptor NMDA (p. 594).

Algumas influências ambientais precoces no desenvolvimento têm sido identificadas como possíveis fatores predisponentes, particularmente infeções virais maternas. Esta e outras evidências sugerem que a esquizofrenia está associada a um distúrbio do desenvolvimento do sistema nervoso, afetando principalmente o córtex cerebral e ocorrendo nos meses iniciais do desenvolvimento pré-natal. Esta perspectiva é suportada por estudos de imagem cerebral mostrando uma aparente atrofia cortical nas fases iniciais da doença que pode aumentar ao longo do tempo e que se relaciona com a progressão da doença (van Haren *et al*., 2007). Estudos *post mortem* de cérebros esquizofrênicos mostram evidência de neurônios corticais deslocados com morfologia anormal. Outros fatores ambientais, tais como consumo de *Cannabis* na adolescência e na fase adulta jovem (ver Capítulos 20 e 49), também podem revelar esquizofrenia.

Bases neuroanatфmicas e neuroquнmicas de esquizofrenia

Os diferentes sintomas de esquizofrenia parecem resultar de anomalias em diferentes circuitos neuronais. Alterações na via mesolímbica (a projeção neuronal da área ventral tegmentar [VTA] para o núcleo *accumbens*, amígdala e hipocampo) estão associadas a sintomas positivos, enquanto os sintomas negativos estão associados a alterações no córtex pré-frontal, que recebe informação da VTA pela via mesocortical e que se projeta no núcleo *accumbens* e estriado dorsal.

Os principais neurotransmissores que se pensam estarem envolvidos na patogênese da esquizofrenia são a dopamina e o glutamato.

■ Dopamina

A teoria original de dopamina da esquizofrenia foi proposta por Carlson – recebeu o Prêmio Nobel em 2000 –, com base em evidência farmacológica indireta em seres humanos e em animais de experimentação. A **anfetamina** libera dopamina no cérebro e pode produzir, em seres humanos, uma síndrome comportamental indistinguível de um episódio agudo de esquizofrenia. As alucinações também são um efeito adverso de levodopa e agonistas dopaminérgicos usados na doença de Parkinson (ver Capítulo 41). Nos animais, a

liberação de dopamina causa um padrão específico de comportamento estereotipado que se assemelha aos comportamentos repetitivos algumas vezes observados nos pacientes esquizofrênicos. Agonistas potentes dos receptores D_2, tais como a **bromocriptina**, produzem efeitos similares nos animais, e esses fármacos, como a anfetamina, exacerbam os sintomas de pacientes esquizofrênicos. Além disso, antagonistas dopaminérgicos e fármacos que bloqueiam o armazenamento de dopamina neuronal (p. ex., **reserpina**) são efetivos no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia e na prevenção das alterações comportamentais induzidas por anfetamina.

▼ Acredita-se agora que os sintomas positivos resultem de uma *hiperatividade* na via dopaminérgica mesolímbica ativando os receptores D_2 (para uma descrição mais detalhada das vias da dopamina no cérebro, ver Capítulo 40), enquanto os sintomas negativos podem resultar de uma *atividade diminuída* na via dopaminérgica mesocortical onde predominam receptores D_1. Outras vias dopaminérgicas no cérebro (p. ex., nigroestriada e tuberoinfundibular; Capítulo 40) parecem funcionar normalmente na esquizofrenia.

Há uma forte relação entre a potência dos antipsicóticos na redução dos sintomas positivos e a atividade de bloqueio dos receptores D_2 (Figura 47.1), e os estudos de imagem de receptores mostraram que a eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos é consistentemente alcançada quando a ocupação dos receptores D_2 atinge cerca de 80%.[4] Além disso, os estudos de imagem cerebral revelaram aumento da síntese e liberação de dopamina no estriado de pacientes esquizofrênicos (Laruelle *et al*.,1999). Foram também descritas alterações similares em parentes próximos não esquizofrênicos, sugerindo que tais alterações podem indicar predisposição para a esquizofrenia, mais do que a exibição de sintomas. A liberação de dopamina causada por injeção de anfetamina era superior, em duas vezes ou mais, em indivíduos esquizofrênicos em comparação com indivíduos controle. O efeito era maior nos indivíduos esquizofrênicos durante ataques agudos, e ausente durante as remissões espontâneas – evidência clara ligando a liberação de dopamina à sintomatologia.

Em alguns estudos, foi descrito um aumento na densidade dos receptores de dopamina na esquizofrenia, mas não consistentemente, e a interpretação é complicada pelo fato de que o tratamento crônico com fármacos antipsicóticos é conhecido por aumentar a expressão dos receptores de dopamina.

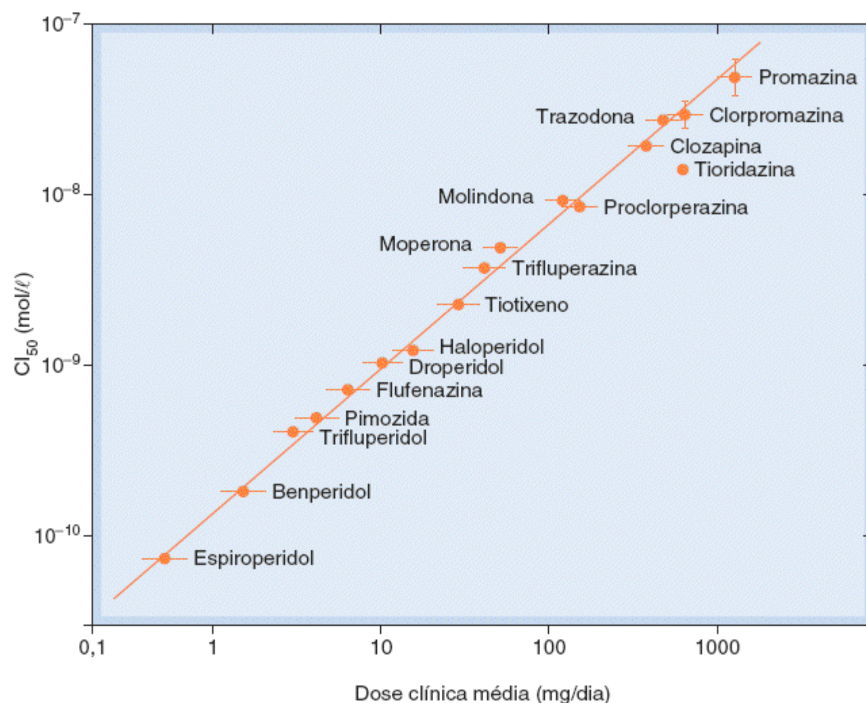


Figura 47.1 **Relação entre a potência clínica e a afinidade entre os fármacos antipsicóticos pelos receptores de dopamina D_2.** A potência clínica é expressa como a dose diária usada no tratamento de esquizofrenia, e a atividade de ligação é expressa como a concentração necessária para produzir a inibição de 50% de ligação de haloperidol. (De Seeman, P. *et al*., 1976. Nature 361, 717.)

Assim, terapeuticamente, poderá ser desejável *inibir* a transmissão dopaminérgica no sistema límbico, porém *aumentando* a transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal (o modo como isso pode ser alcançado é discutido posteriormente).

■ Glutamato

No ser humano, os antagonistas dos receptores NMDA, tais como **feniclidina**, **cetamina** e **dizocilpina** (ver Capítulo 39), podem produzir sintomas positivos, negativos e déficit cognitivo – em contraste com a anfetamina, que produz apenas sintomas positivos. Em cérebros de pacientes esquizofrênicos, a expressão do transportador de captura de glutamato VGLUTI está reduzida, o que pode indicar uma perturbação das terminações nervosas glutamatérgicas. Foi assim postulado que a esquizofrenia pode resultar de uma perturbação da neurotransmissão glutamatérgica, evidenciada como uma redução na função dos receptores NMDA (a hipótese da hipofunção de NMDA; Coyle, 2017). Consistente com essa hipótese, os camundongos transgênicos, em que a expressão dos receptores de NMDA está reduzida (não abolida, porque isso seria fatal), mostram comportamentos estereotipados e interação social reduzida, o que são aspectos da esquizofrenia humana e que respondem aos fármacos antipsicóticos.

▼ Os neurônios glutamatérgicos e os neurônios GABAérgicos têm papéis complexos no controle do nível de atividade das vias neuronais envolvidas na esquizofrenia. Pensa-se que a hipofunção dos receptores NMDA *reduz* o nível de atividade nos neurônios dopaminérgicos mesocorticais. Isso resultaria em uma diminuição da liberação de dopamina no córtex pré-frontal e poderia, assim, dar lugar aos sintomas negativos da esquizofrenia. A hipofunção dos receptores NMDA no córtex pode afetar interneurônios GABAérgicos e alterar o processamento cortical, originando deficiência cognitiva. Adicionalmente, a hipofunção dos receptores NMDA em neurônios GABAérgicos reduziria a inibição do *input* cortical

excitatório para a VTA e, assim, *aumentaria* a atividade na via dopaminérgica mesolímbica. Desse modo, a hipofunção dos receptores NMDA poderia originar um aumento da liberação de dopamina nas áreas límbicas, tais como o núcleo *accumbens*, resultando na produção de sintomas positivos.

Dada a evidência de que os sintomas esquizofrênicos podem ser decorrentes de uma redução na função dos receptores NMDA, esforços têm sido feitos para se desenvolverem novos fármacos que aumentem a função dos receptores NMDA, mas não a um nível em que se torne neurotóxico (ver Capítulo 41), por exemplo, pela ativação do ponto facilitador da glicina no receptor NMDA (ver Capítulo 39) com um agonista ou por meio do aumento dos níveis extracelulares de glicina mediante a inibição do transportador GlyT1. No entanto, a **bitopertina**, um inibidor da GlyT1, falhou como fármaco antipsicótico nos ensaios clínicos.

Outras vias do glutamato, que se pensam estar envolvidas na esquizofrenia, são as vias corticoestriatal, talamocortical e corticotruncal encefálica. O tálamo funciona normalmente como um filtro sensorial para limitar *inputs* sensoriais desnecessários no córtex. A perturbação dos *inputs* normais para o tálamo, por exemplo, por meio de uma redução na transmissão glutamatérgica ou GABAérgica, desativa essa função de "porta sensorial", possibilitando que *inputs* não inibidos alcancem o córtex. O papel do tálamo na esquizofrenia é revisado por Pergola *et al*. (2015).

A esperança é de que melhor compreensão da função alterada da neurotransmissão de glutamato na esquizofrenia possa conduzir ao desenvolvimento de novos e melhorados fármacos antipsicóticos.

■ Modelos animais

Há necessidade de desenvolvimento de modelos animais de esquizofrenia que simulem os componentes positivos, negativos e déficit cognitivo desse distúrbio. A esquizofrenia apresenta-se como um distúrbio heterogêneo com pacientes exibindo diferentes combinações de sintomas que podem resultar de diferentes anormalidades neuronais. Os modelos tradicionais, em geral, refletem comportamentos resultantes de uma transmissão dopaminérgica elevada no cérebro. Desse modo, são mais propensos em mostrar resultados positivos com os fármacos que têm atividade antagonista dos receptores de dopamina. Os modelos com base na inibição da função de NMDA pela **fenciclidina** (PCP) e fármacos relacionados têm se tornado populares nos últimos anos. Têm também sido examinados vários modelos genéticos. Estes têm focado em proteínas como a DISC-1, que estão implicadas na esquizofrenia, e em receptores e transportadores para neurotransmissores como glutamato e dopamina. No entanto, tal como referido anteriormente, a base genética da esquizofrenia é multifatorial e os fatores ambientais também são importantes. Desse modo, a mutação de um gene isolado fornece apenas informação limitada. Não existem modelos dos déficits cognitivos nem dos sintomas negativos. O desenvolvimento de tais modelos é um desafio importante que necessita de melhor compreensão dos processos fisiopatológicos subjacentes aos diferentes sintomas. Para detalhes adicionais sobre o desenvolvimento de novos modelos animais de esquizofrenia, consultar Pratt *et al*. (2012) e Sigurdsson (2015).

Natureza da esquizofrenia 

- Doença psicótica caracterizada por delírios, alucinações e distúrbio do pensamento (sintomas positivos), juntamente com afastamento social e aplanamento das respostas emocionais (sintomas negativos) e deficiência cognitiva
- Episódios agudos (principalmente sintomas positivos) frequentemente repetindo-se e podem desenvolver-se em esquizofrenia crônica com sintomas predominantemente negativos
- A incidência é cerca de 1% da população, com um componente hereditário significativo. Estudos de ligação genética sugerem envolvimento de múltiplos genes, mas não de um único "gene da esquizofrenia"
- A evidência farmacológica é geralmente consistente com as hipóteses de desregulação de dopamina e hipoatividade de glutamato, suportada por achados bioquímicos e estudos de imagem.

FБRMACOS ANTIPSICУTICOS

CLASSIFICAЗГO DOS FБRMACOS ANTIPSICУTICOS

Mais de 80 diferentes fármacos antipsicóticos estão disponíveis para uso clínico. Estes têm sido divididos em dois grupos – os fármacos que foram desenvolvidos originalmente (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol** e muitos compostos similares), frequentemente referidos como antipsicóticos de *primeira geração*, *antipsicóticos típicos* ou *convencionais*, e os agentes desenvolvidos mais recentemente (p. ex., **clozapina**, **risperidona**), que são chamados antipsicóticos de *segunda geração*, ou *atípicos*. A Tabela 47.1 resume os principais fármacos que estão em uso clínico.[5]

▼ O termo "atípico" tem sido largamente utilizado, mas não está claramente definido. Com efeito, refere-se à tendência reduzida dos compostos mais recentes de causarem efeitos adversos, mas também é utilizado para descrever compostos com um perfil farmacológico diferente dos compostos da primeira geração. Na prática, contudo, serve frequentemente – o que não é muito útil – para distinguir o grande grupo de similares da primeira geração de antagonistas de dopamina do grupo mais diversificado de compostos mais recentes.

A atividade terapêutica do fármaco protótipo, **clorpromazina**, em pacientes esquizofrênicos foi descoberta por meio da observação de um cirurgião francês, Laborit, em 1947. Ele testou várias substâncias, incluindo **prometazina**, pela sua capacidade em aliviar sinais de estresse em pacientes submetidos à cirurgia e concluiu que a prometazina tinha um efeito calmante que era diferente de uma mera sedação. A elaboração da estrutura fenotiazínica deu lugar à clorpromazina, cujo efeito antipsicótico foi demonstrado em um ser humano por instigação de Laborit, por Delay e Deniker em 1953. Esse fármaco era único no controle dos sintomas de pacientes psicóticos. A eficácia clínica das fenotiazinas foi descoberta muito antes do seu mecanismo ter sido proposto, muito menos compreendido.

A investigação farmacológica mostra que as fenotiazinas, a primeira geração de agentes antipsicóticos, bloqueiam diferentes mediadores incluindo histamina, catecolaminas, acetilcolina e 5-HT, e esta multiplicidade de ações levou ao nome comercial Largactil® para a clorpromazina. Atualmente, está claro (ver Figura 47.1) que o antagonismo de dopamina é o principal determinante da ação antipsicótica.

Classificação de fármacos antipsicóticos 

- As principais categorias são:
  – Antipsicóticos de primeira geração (“típicos”, “clássicos” ou “convencionais”) (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **flufenazina**, **flupentixol**, **zuclopentixol**)
  – Antipsicóticos de segunda geração (“atípicos”) (p. ex., **clozapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **amissulprida**, **aripiprazol**, **ziprasidona**)
- A distinção entre primeira e segunda gerações de fármacos não está claramente definida, mas baseia-se em:
  – Perfil dos receptores
  – Incidência de efeitos adversos extrapiramidais (menores no grupo de segunda geração)
  – Eficácia (especialmente da **clozapina**) no grupo de pacientes “resistentes ao tratamento”
  – Eficácia contra sintomas negativos.

EFICБCIA CLHNICA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

A eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos, permitindo aos pacientes esquizofrênicos levar uma vida mais normal, foi demonstrada em muitos estudos controlados (Leucht *et al*., 2013). A população internada (principalmente esquizofrênicos crônicos) de hospitais psiquiátricos diminuiu bruscamente nos anos 1950 e 1960. A introdução dos fármacos antipsicóticos foi um fator facilitador significativo, bem como as atitudes públicas e profissionais relativas à hospitalização dos pacientes com doença mental.

Os fármacos antipsicóticos têm vários inconvenientes, incluindo:

- Nem todos os pacientes esquizofrênicos respondem à terapia farmacológica. Recomenda-se tentar **clozapina** nos pacientes que são resistentes a outros fármacos antipsicóticos. Os 30% de pacientes que não respondem são classificados como “resistentes ao tratamento” e representam um problema terapêutico maior. A razão para essa diferença entre pacientes que respondem e os que não respondem ainda é desconhecida, embora haja alguma evidência (não conclusiva) de que polimorfismos na família dos receptores de dopamina e 5-HT possam estar envolvidos
- Enquanto eles controlam efetivamente os sintomas positivos (transtornos do pensamento, alucinações, delírios etc.), não são efetivos no alívio dos sintomas negativos (embotamento emocional, isolamento social) e da deficiência cognitiva

Tabela 47.1 Características de alguns fármacos antipsicóticos principais.

	Afinidade por receptores						Efeitos adversos principais				
Fármaco	D_1	D_2	α_1	H_1	mACh	$5\text{-}HT_{2A}$	EAE	Sed	Hipo	Outros	Notas
Clorpromazina	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	Prolactina aumentada (ginecomastia)	Classe das fenotiazinas
										Hipotermia	Perfenazina e proclorperazina são semelhantes Flufenazina, trigluperazina são similares, mas: • Não causam
										Efeitos anticolinérgicos	
										Reações de hipersensibilidade	

										Icterícia obstrutiva	icterícia • Causam menos hipotensã • Causam mais EAE
											Flufenazina disponível como preparação depósito
											Periciazina causa provavelmente menos EAE pela sua maior ação antagonista muscarínica. Pipotiazina foi retirada do mercado
Haloperidol	++	+++	++	+	—	++	+++	—	+	Como a clorpromazina, mas não causa icterícia	Classe das butirofenonas
										Poucos efeitos adversos anticolinérgicos	Largamente usado como fármaco antipsicótico
											Forte tendência para EAE
											Disponível como preparação de liberação lenta
Flupentixol	+++	+++		+++	—	+	++	+	+	Prolactina aumentada (ginecomastia)	Classe das tioxantinas
										Inquietação	Zuclopentixol é similar
											Disponível como preparação de liberação lenta
Amissulprida	—	++	—	—	—	—	+	+	—	Prolactina aumentada (ginecomastia)	Classe das benzamidas (incluindo sulpirida)
											Antagonista seletivo D_2/D_3
											Menos EAE do que haloperidol (razão pouco clara para isso, mas pode resultar da ação em D_3 ou fraco

											agonismo parcial em D_2)
											Aumenta estado de alerta em pacientes apáticos
											Pouco absorvido
											Amissulprida e pimozida (ação longa) são similares
Clozapina	+	+	+++	++++	++	+++	—	++	++	Risco de agranulocitose (cerca de 1%); necessita contagens sanguíneas regulares	Classe dos dibenzodiazepínicos
										Convulsões	Sem EAE (primeiro antipsicótico de segunda geração)
Clozapina(*continuação*)										Salivação	Mostra eficácia em pacientes “resistentes à terapia” e reduz incidência de suicídio
										Efeitos adversos anticolinérgicos	Efetivo para sintomas positivos e negativos
										Ganho de peso	A olanzapina é um pouco menos sedativa, sem risco de agranulocitose, mas eficácia questionável no tratamento de pacientes resistentes ao tratamento
Risperidona	+	+++	+++	++	—	++++ (AI?)	+	++	++	Ganho de peso	Risco significativo de EAE
										EAE nas doses altas	Efetiva para sintomas negativos?
										Hipotensão	Potente nos receptores D_4
											Disponível como preparação de liberação lenta

											Paliperidona é um metabólito da risperidona
											A iloperidona tem baixa incidência de EPS e ganho ponderal
Quetiapina	+	+	+++	+++	+	+	—	++	++	Taquicardia	Baixa incidência de EAE
										Sonolência	Sem aumento da secreção de prolactina
										Boca seca	Agonista parcial de 5-HT_{1A}
										Constipação intestinal	Atuação curta (meia-vida plasmática de cerca de 6 horas)
										Ganho de peso	
Aripiprazol	+	++++ (AP)	++	++	—	+++	—	+	—	—	Ação longa (meia-vida plasmática de cerca de 3 dias)
											Perfil incomum de agonista parcial D_2 pode contribuir para escassez de efeitos adversos
											Também agonista parcial de 5 HT_{1A}
											Sem efeito na secreção de prolactina
											Sem ganho de peso
											Disponível em preparação de liberação lenta
											O brexpiprazol pode também ser útil no tratamento da depressão
Ziprasidona	++	+++	+++	++	—	++++	+	—	+	Cansaço	Baixa incidência de EAE
										Náuseas	Sem ganho de peso

	Lurasidona é semelhante
	Efetivo para sintomas negativos?
	Ação curta (meia-vida plasmática de cerca de 8 horas), mas uma preparação de liberação lenta está disponível

+, pki 5-7; ++, pki 7-8; +++, pki 8-9; +++, pki > 9; *5-HT*$_{1A}$, *5-HT*$_{2A}$, receptores de 5-hidroxitriptamina tipos 1A e 2A; α$_1$, adrenorreceptor α$_1$; D_1, D_2, D_3, D_4, receptores de dopamina tipos 1, 2, 3 e 4, respetivamente; *ECG*, eletrocardiograma; *EAE*, efeitos adversos extrapiramidais; H_1, receptores de histamina tipo 1; *Hipo*, hipotensão; *AI*, agonista inverso; *mACh*, receptores de acetilcolina muscarínicos; *AP*, agonista parcial; *sed*, sedação. (Tabela baseada nos dados contidos em *Guide to Pharmacology* [http://www.guidetopharmacology.org/] e na base de dados *NIMH Psychoactive Drug Screening Program [http://pdsp.med.unc.edu/]. Quando disponíveis, são fornecidos os dados obtidos em receptores humanos.)*

- Eles induzem uma variedade de efeitos adversos que incluem efeitos extrapiramidais motores, endócrinos e sedativos (ver Tabela 47.1) que podem ser graves e limitar o cumprimento terapêutico
- Eles podem produzir efeitos cardíacos (pró-arrítmicos) indesejados (ver Capítulo 22).

Acreditava-se que a segunda geração de fármacos antipsicóticos ultrapassaria de alguma forma esses inconvenientes. No entanto, metanálise (Leucht *et al*., 2013) concluiu que apenas alguns dos fármacos antipsicóticos de segunda geração examinados mostravam melhor eficácia global. Há seguramente necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos.

A interrupção abrupta da administração de fármacos antipsicóticos pode conduzir a um episódio psicótico de rápido início, distinto da doença subjacente.

OUTROS USOS DE FБRMACOS ANTIPSICYTICOS

Um tema emergente frequente com os fármacos de ação central é que, enquanto eles foram inicialmente desenvolvidos para tratar uma patologia cerebral, foram subsequentemente identificados como sendo eficazes no tratamento de outras patologias. Este é também o caso com os fármacos antipsicóticos, que são agora usados para tratar uma série de doenças, incluindo:

- Doença bipolar, mania e depressão (ver Capítulo 48)
- Agitação psicomotora e ansiedade grave (**clorpromazina** e **haloperidol**)
- Agitação e inquietude em idosos (**risperidona**), embora isso seja altamente questionável
- Psicose associada com a doença de Parkinson (**primavanserina**) (ver Capítulo 41)
- Inquietude e dor nos cuidados paliativos (**levomepro-mazina**)
- Náuseas e vômitos (p. ex., **clorpromazina** e **haloperidol**), refletindo o antagonismo nos receptores de dopamina, muscarínicos, histamina e possivelmente 5-HT
- Tiques motores e soluços intratáveis (**clorpromazina** e **haloperidol**)
- Comportamento sexual antissocial (**bemperidol**)
- Movimentos involuntários causados pela doença de Huntington (principalmente **haloperidol**; ver Capítulo 41).

PROPRIEDADES FARMACOLYGICAS

Receptores de dopamina

A classificação dos receptores de dopamina no sistema nervoso central é discutida no Capítulo 40 (ver Tabela 40.1). Há cinco subtipos agrupados em duas classes funcionais: o tipo D_1, compreendendo D_1 e D_5, e o tipo D_2, compreendendo D_2, D_3 e D_4. Os fármacos antipsicóticos devem os seus efeitos terapêuticos principalmente ao bloqueio dos receptores D_2.[6] Como indicado anteriormente, os efeitos antipsicóticos necessitam de um bloqueio de cerca de 80% dos receptores D_2. Os compostos da primeira geração mostram alguma preferência sobre os receptores D_2 relativamente aos D_1, enquanto alguns dos agentes mais recentes (p. ex., **sulpirida**, **amissulprida**) são altamente seletivos pelos receptores D_2. Antagonistas D_2 que se dissociam rapidamente do receptor (p. ex., **quetiapina**) e agonistas parciais D_2 (p. ex., **aripiprazol**) foram introduzidos em uma tentativa de reduzir os efeitos adversos extrapiramidais motores (p. 599). A **cariprazina**, um novo fármaco antipsicótico, é um agonista parcial D_2 e D_3 com maior afinidade pelos receptores D_3 do que pelos D_2.

Acredita-se que seja o antagonismo dos receptores D_2 na via mesolímbica que alivia os sintomas positivos da esquizofrenia. Infelizmente, os fármacos antipsicóticos sistemicamente administrados não distinguem entre os receptores D_2 em regiões cerebrais distintas, e receptores D_2 em outras vias cerebrais também serão bloqueados. Desse modo, os fármacos antipsicóticos produzem efeitos motores adversos (bloqueio dos receptores D_2 na via nigroestriada), aumentam a produção de prolactina (bloqueio dos receptores D_2 na via tuberoinfundibular), reduzem o prazer (bloqueio dos receptores D_2 no componente de recompensa na via mesolímbica) e talvez até piorem os sintomas negativos da esquizofrenia (bloqueio dos receptores D_2 no córtex pré-frontal, embora estes estejam apenas expressos em uma densidade pequena – os receptores D_1 estando em maior abundância). Enquanto todos os fármacos antipsicóticos bloqueiam os receptores D_2 e devem, portanto, em teoria, induzir todos esses efeitos adversos, alguns têm atividade farmacológica adicional (p. ex., antagonismo do receptor mACh e antagonismo do receptor 5-HT_{2A}) que, em graus variados, melhoram os efeitos adversos. O antagonismo 5-HT_{2A} também pode ajudar a aliviar os sintomas negativos e o comprometimento cognitivo da esquizofrenia.

Classicamente, pensava-se que os fármacos antipsicóticos teriam um início retardado das suas ações terapêuticas apesar de sua ação bloqueadora dos receptores de dopamina ser imediata. Essa perspectiva tem, contudo, sido questionada (Kapur *et al*., 2005; Leucht *et al*., 2005). Em estudos animais, a administração de fármacos antipsicóticos produz modificações compensatórias no cérebro, como, por exemplo, redução na atividade de neurônios dopaminérgicos e proliferação de receptores de dopamina, detectáveis como um aumento na ligação do haloperidol, com supersensibilidade farmacológica à dopamina, reminiscente do fenômeno de supersensibilidade de desnervação (ver Capítulo 13). Os mecanismos desses efeitos retardados são pouco compreendidos. Provavelmente contribuem para o desenvolvimento das indesejáveis *discinesias tardias*. O efeito sedativo dos fármacos antipsicóticos é imediato, permitindo a sua utilização nas emergências comportamentais agudas.

Receptores de 5-hidroxitriptamina

A ideia de que uma disfunção de 5-HT poderia estar envolvida na esquizofrenia tem variado muitas vezes quanto à sua aceitação. Foi originalmente baseada no fato de que o LSD, um agonista parcial dos receptores 5-HT_{2A} (ver Capítulos 16 e 49), produz alucinações. O discernimento convencional foi que a 5-HT não está diretamente envolvida na patogênese da esquizofrenia. Apesar disso, a manipulação farmacológica da atividade dos receptores 5-HT, combinada com antagonismo dos receptores D_2, tem resultado em novos fármacos com perfis terapêuticos melhorados (ver Tabela 47.1).[7] Há uma infinidade de receptores 5-HT (ver Capítulo 16 e 40), com distintas funções no corpo. São os receptores 5-HT_{2A} e, em um menor grau, 5-HT_{1A}, os importantes no tratamento da esquizofrenia.

Mecanismos de ação dos fármacos antipsicóticos 

- A maioria dos fármacos antipsicóticos é antagonista ou agonista parcial nos receptores D2 de dopamina, mas também bloqueia uma variedade dos outros receptores
- A potência antipsicótica geralmente corre em paralelo com a atividade nos receptores D2, mas atividades em outros receptores (p. ex., 5-HT2A e muscarínicos) podem reduzir os efeitos adversos extrapiramidais
- Atividade nos receptores muscarínicos, H1 e α pode determinar o perfil dos efeitos adversos
- Estudos de imagem sugerem que o efeito terapêutico necessite de cerca de 80% de ocupação dos receptores D2. RANG9ed_

Os receptores 5-HT_{2A} são receptores acoplados à proteína G_i/G_o e a sua ativação produz inibição neuronal (por meio de diminuição da excitabilidade neuronal no corpo celular e liberação diminuída de transmissores nas terminações nervosas; ver Capítulo 40). Dessa maneira, na via nigroestriada, os receptores 5-HT_{2A} controlam a liberação de dopamina. Fármacos com propriedades antagonistas de 5-HT_{2A} (p. ex., **olanzapina** e risperidona) aumentam a liberação de dopamina no estriado pela redução do efeito inibitório de 5-HT. Isso reduzirá os efeitos adversos extrapiramidais (ver adiante). Em contraste, na via mesolímbica, pensa-se que os efeitos combinados de antagonistas D_2 e 5-HT_{2A} neutralizariam o aumento da função de dopamina que origina os sintomas positivos da esquizofrenia. Mais ainda, ao aumentar a liberação de dopamina e glutamato no circuito mesocortical, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} poderá melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia (Stahl, 2008). A **primavanserina**, um fármaco recentemente introduzido para o tratamento da psicose associada com a doença de Parkinson (ver Capítulo 41) e que pode ser benéfico como adjuvante de outros fármacos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia, é um agonista inverso do receptor 5-HT_{2A} e não tem atividade nos receptores dopaminérgicos.

Os receptores 5-HT_{1A} são autorreceptores somatodendríticos que inibem a liberação de 5-HT (ver Capítulo 40). Os fármacos antipsicóticos que são antagonistas ou agonistas parciais nos receptores 5-HT_{1A} (p. ex., **quetiapina**; ver Tabela 47.1) podem causar a diminuição da liberação de 5-HT, aumentando, assim, a liberação de dopamina no estriado e no córtex pré-frontal.

O conceito de receptores de 5-HT como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos é discutido mais adiante no fim deste capítulo.

Receptores de acetilcolina muscarнnicos

Alguns fármacos antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., **periciazina**) têm sido descritos como produzindo menos efeitos adversos extrapiramidais do que outros, e pensava-se que isso se relacionasse com as suas ações antagonistas muscarínicas. Alguns fármacos da segunda geração também apresentam propriedades antagonistas muscarínicas (p. ex., olanzapina). Pensa-se que as terminações nervosas dopaminérgicas no estriado inervam interneurônios colinérgicos que expressam receptores inibitórios D_2 (Pisani *et al.*, 2007). Foi sugerido que há normalmente um equilíbrio entre a ativação dos receptores D_2 e a ativação dos receptores muscarínicos. O bloqueio dos receptores D_2 no estriado, com um agente antipsicótico, resultará em liberação aumentada de acetilcolina nos receptores muscarínicos, produzindo, assim, efeitos adversos extrapiramidais, que são contrapostos se o antagonista D_2 também tiver atividade antagonista muscarínica. Manter o equilíbrio dopamina/acetilcolina foi também a razão para a utilização do antagonista muscarínico **benztropina**, para reduzir os efeitos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos. A atividade antagonista muscarínica deve, contudo, induzir efeitos adversos, tais como constipação intestinal, boca seca e visão desfocada.

EFEITOS ADVERSOS

Distъrbios extrapiramidais motores

Os fármacos antipsicóticos produzem duas espécies principais de distúrbios motores em seres humanos: *distonia aguda* e *discinesias tardias*, coletivamente chamadas *efeitos adversos extrapiramidais*. Todos eles resultam direta ou indiretamente do bloqueio dos receptores D_2 na via nigroestriada. Os efeitos adversos extrapiramidais constituem uma das principais desvantagens dos fármacos antipsicóticos de primeira geração. Pensava-se que os fármacos de segunda geração teriam menos tendência a produzir efeitos adversos extrapiramidais. No entanto, um estudo a longo prazo com olanzapina, risperidona, quetiapina e **ziprasidona** concluiu que eles também podem induzir efeitos adversos extrapiramidais (Lieberman e Stroup, 2011). Mesmo o aripiprazol, que é um agonista parcial de D_2, foi relatado como produzindo esse efeito adverso.

As *distonias agudas* são movimentos involuntários (inquietação, espasmos musculares, protrusão da língua, desvio fixo do olhar para cima, espasmos dos músculos do pescoço) frequentemente acompanhados por sintomas da doença de Parkinson (ver Capítulo 41). Ocorrem comumente nas primeiras semanas, frequentemente decrescendo com o tempo, e são reversíveis ao se parar o tratamento com o fármaco. O momento é consistente com o bloqueio da via dopaminérgica nigroestriatal. O bloqueio concomitante de receptores muscarínicos e receptores 5-HT_{2A} mitiga os efeitos motores dos antagonistas dos receptores de dopamina (ver anteriormente neste capítulo).

As *discinesias tardias* (Klawans *et al*., 1988) desenvolvem-se após meses ou anos (daí "tardias") em 20 a 40% de pacientes tratados com fármacos antipsicóticos de primeira geração, e estão entre os principais problemas da terapia antipsicótica. Sua gravidade reside no fato de ser uma situação incapacitante e frequentemente irreversível, que muitas vezes fica pior quando a terapia antipsicótica é interrompida e é resistente ao tratamento. A síndrome consiste em movimentos involuntários, frequentemente da face e língua, mas também do tronco e membros, que podem ser muito incapacitantes. Assemelha-se ao que se observa após tratamento prolongado da doença de Parkinson com **levodopa** (ver Capítulo 41). A incidência depende grandemente de fármaco, dose e idade (sendo mais comum em pacientes acima dos 50 anos de idade).

▼ Há várias teorias sobre o mecanismo das discinesias tardias (Casey, 1995). Uma é que elas estão associadas com um aumento gradual no número de receptores de D_2 no estriado, que é menos marcado durante o tratamento com a segunda geração do que com fármacos antipsicóticos da primeira geração. Outra possibilidade é que o bloqueio de receptores inibitórios de dopamina aumente a liberação de catecolamina e/ou glutamato no estriado, levando a uma neurodegeneração excitotóxica (ver Capítulo 41).

Fármacos que rapidamente se dissociam dos receptores D_2 (p. ex., clozapina, olanzapina) induzem efeitos adversos extrapiramidais menos graves. Uma explicação possível para isso (Kapur e Seeman, 2001) é que com um composto que se dissocia rapidamente, um surto breve de dopamina pode efetivamente superar o bloqueio por competição (ver Capítulo 2), enquanto com um composto que se dissocia lentamente, o nível de bloqueio demora mais tempo para responder à presença da dopamina endógena e é, na prática, não competitivo. Os efeitos adversos motores podem ser evitados se a ocupação fracionada pelo antagonista dos receptores baixar durante surtos fisiológicos de dopamina. Uma extensão dessa ideia é que talvez uma ativação pequena dos receptores D_2 possa ser benéfica. Isso poderia ser produzido, por exemplo, por fármacos que são agonistas parciais de D_2 (p. ex., aripiprazol) em contraste com os antagonistas simples. Pensa-se que os agonistas parciais reduzem a hiperativação de D_2 na via mesolímbica, aliviando, assim, os sintomas positivos da esquizofrenia, mas proporcionando uma estimulação suficiente de receptores D_2 na via mesocortical para prevenir sintomas negativos, e na via nigroestriatal para baixar a incidência de efeitos adversos extrapiramidais.

Distúrbios motores induzidos por antipsicóticos 

- O maior problema do tratamento com fármacos antipsicóticos
- Ocorrem dois tipos principais de distúrbios:
  - Distonias agudas, reversíveis e sintomas tipo Parkinson (na verdade, os fármacos antipsicóticos geralmente pioram a doença de Parkinson e bloqueiam as ações dos fármacos utilizados para tratar a doença)
  - Discinesias tardias de desenvolvimento lento, frequentemente irreversíveis
- Os sintomas agudos compreendem movimentos involuntários, tremor e rigidez, e são provavelmente a consequência direta do bloqueio dos receptores de dopamina nigroestriados
- As discinesias tardias compreendem principalmente movimentos involuntários da face e membros, aparecendo após meses ou anos de tratamento antipsicótico. Poderão estar associados à proliferação de receptores de dopamina no corpo estriado. O tratamento geralmente não tem sucesso
- A incidência de distonias agudas e discinesias tardias é menor com os antipsicóticos de segunda geração mais novos e, particularmente, com **clozapina**, **aripiprazol**e **zotepina**.

Efeitos endycrinos

A dopamina, liberada na eminência mediana por neurônios da via túbero-hipofisária (ver Capítulos 34 e 40), atua fisiologicamente via receptores D_2 para inibir a secreção de prolactina. Ao bloquear os receptores D_2 pelos fármacos antipsicóticos, é possível, portanto, aumentar a concentração plasmática de prolactina (Figura 47.2), resultando em inchaço da mama, dor e lactação (conhecida como "galactorreia"), que ocorre tanto no homem quanto na mulher. Como se pode ver na Figura 47.2, o efeito é mantido durante a administração crônica dos antipsicóticos, sem qualquer habituação. Foram também descritas outras alterações endócrinas menos pronunciadas, incluindo diminuição da secreção do hormônio de crescimento; esta, no entanto, ao contrário da resposta da prolactina, acredita-se ser relativamente pouco importante clinicamente. Devido à sua ação de agonista parcial nos receptores D_2, o aripiprazol, contrariamente aos outros fármacos antipsicóticos, reduz a secreção de prolactina.

Outros efeitos adversos

A maioria dos fármacos antipsicóticos bloqueia uma variedade de receptores, particularmente os receptores de acetilcolina (muscarínicos), histamina (H_1), norepinefrina (α) e 5-HT (ver Tabela 47.1). Isso acarreta uma grande variedade de efeitos adversos.

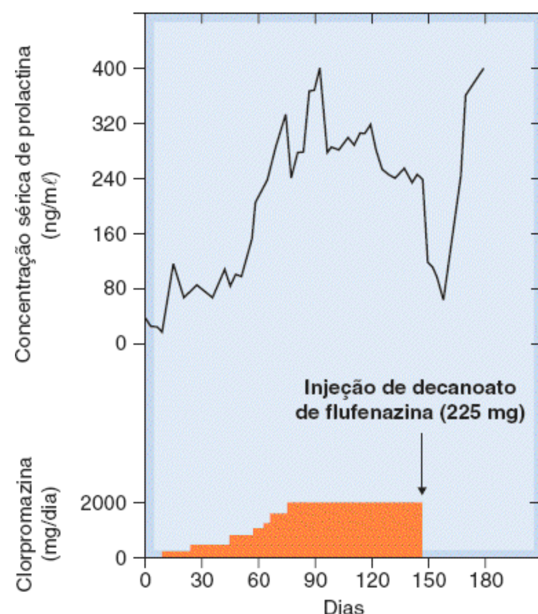


Figura 47.2 **Efeitos dos fármacos antipsicóticos na secreção de prolactina em um paciente esquizofrênico**. Quando a dosagem diária com clorpromazina foi substituída por uma injeção depósito de flufenazina, a prolactina plasmática diminuiu, em virtude do atraso na absorção, e voltou então a um nível elevado. (De Meltzer, H.Y. *et al*., 1978. In: Lipton *et al*. (Eds). Psychopharmacology: A Generation in Progress. Raven Press, New York.)

Eles podem produzir disfunção sexual – diminuição da libido e da excitação, assim como dificuldades de ereção e ejaculação no homem – por meio do bloqueio dos receptores de dopamina, muscarínicos e α_1.

Com muitos fármacos antipsicóticos, ocorrem sonolência e sedação que tendem a diminuir com o uso continuado. A atividade anti-histamínica (H_1) é uma propriedade de alguns antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., clorpromazina e **metotrimeprazina**) e contribui para as suas propriedades sedativas e antieméticas (ver Capítulo 31), mas não para a sua ação antipsicótica.

Apesar de o bloqueio dos receptores muscarínicos produzir uma variedade de efeitos periféricos, visão desfocada e aumento da pressão intraocular, secura da boca e olhos, constipação intestinal e retenção urinária (ver Capítulo 14) pode, no entanto, ser benéfico em relação aos efeitos adversos extrapiramidais (p. 599).

O bloqueio dos α adrenorreceptores causa *hipotensão ortostática* (ver Capítulo 15), mas não parece ser importante para a sua ação antipsicótica.

Ganho de peso é um efeito adverso comum e incômodo. Um risco aumentado de diabetes e doença cardiovascular ocorre com vários fármacos antipsicóticos de segunda geração. Esses efeitos estão provavelmente relacionados com as suas ações antagonistas nos receptores H_1, 5-HT e muscarínicos.

Os fármacos antipsicóticos podem prolongar o intervalo QT no coração (ver Capítulo 22), acarretando arritmias e risco de morte súbita (Jolly *et al*., 2009). Portanto, um conjunto de medições basais são geralmente recomendadas antes de iniciar os fármacos antipsicóticos; estas incluem peso, pressão arterial, glicose no sangue e eletrocardiograma.

Podem ocorrer várias reações idiossincráticas e de hipersensibilidade, sendo as mais importantes as seguintes:

- *Icterícia*, que ocorre com as fenotiazinas antigas como a clorpromazina. A icterícia é geralmente moderada, associada à elevação da atividade da fosfatase alcalina sérica (um "padrão obstrutivo"), e desaparece rapidamente quando o fármaco é interrompido ou substituído por um antipsicótico quimicamente não relacionado
- *Leucopenia* e *agranulocitose* são raras, mas potencialmente fatais, e ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. A incidência da leucopenia (em geral reversível) é menor que 1 por

10.000 na maioria dos fármacos antipsicóticos, mas muito superior com a clozapina (1 a 2%), cuja utilização necessita de um monitoramento regular da contagem das células sanguíneas. Desde que o fármaco seja interrompido aos primeiros sinais de leucopenia ou anemia, o efeito é reversível. A olanzanpina parece não ter tal desvantagem

- *Reações cutâneas de urticária* são comuns, mas geralmente breves. Também pode ocorrer sensibilidade excessiva à luz ultravioleta
- A *síndrome maligna dos antipsicóticos* é uma complicação rara, mas grave, similar à síndrome de hipertermia maligna observada com certos anestésicos (ver Capítulo 42). A rigidez muscular é acompanhada de um rápido aumento da temperatura corporal e de confusão mental. É geralmente reversível, mas pode ocorrer morte em 10 a 20% dos casos por falência renal ou cardiovascular.

Efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos 

- Os efeitos adversos importantes comuns a muitos fármacos são:
  - Distúrbios motores (ver boxe *Distúrbios motores induzidos por antipsicóticos*)
  - Distúrbios endócrinos (liberação aumentada de prolactina)
  - Estes são secundários ao bloqueio dos receptores de dopamina
- Sedação, hipotensão e ganho de peso são comuns
- Icterícia obstrutiva ocorre algumas vezes com as fenotiazinas
- Outros efeitos adversos (boca seca, visão desfocada, hipotensão etc.) devem-se ao bloqueio de outros receptores, particularmente receptores muscarínicos e receptores α-adrenérgicos
- Alguns fármacos antipsicóticos causam agranulocitose como reação idiossincrática rara e grave. Com a **clozapina**, a leucopenia é mais comum e necessita de monitoramento de rotina
- A síndrome maligna dos antipsicóticos é uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente perigosa.

ASPECTOS FARMACOCINЙTICOS

A **clorpromazina**, em comum com outras fenotiazinas, é erraticamente absorvida após a administração oral. A Figura 47.3 mostra a larga escala de variação do pico de concentração plasmática como uma função da dosagem em 14 pacientes. Entre os quatro pacientes tratados na alta dosagem de 6 a 8 mg/kg, a variação no pico de concentração plasmática foi em torno de 90 vezes; dois mostraram efeitos adversos marcados, um estava bem controlado e o outro sem resposta clínica.

A relação entre a concentração plasmática e o efeito clínico dos fármacos antipsicóticos é altamente variável, e a dosagem tem que ser ajustada em uma base de tentativa e erro. Isso torna-se ainda mais difícil pelo fato de que pelo menos 40% dos pacientes esquizofrênicos não tomam os fármacos como prescrito. É uma sorte notável que a toxicidade aguda dos fármacos antipsicóticos seja moderada, dada a imprevisibilidade da resposta clínica.

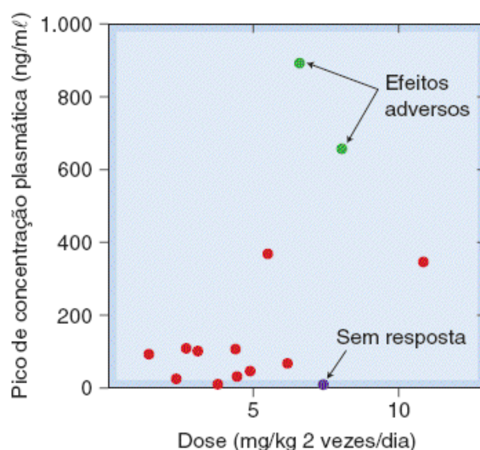


Figura 47.3 **Variação individual na relação entre a dose e a concentração plasmática de clorpromazina em um grupo de pacientes esquizofrênicos**. (Dados de Curry, S.H. *et al*., 1970. Arch. Gen. Psychiatry 22, 289.)

A meia-vida plasmática da maioria dos fármacos antipsicóticos é de 15 a 30 horas, e sua remoção depende inteiramente da transformação hepática por uma combinação de reações oxidativas e conjugativas.

A maioria dos fármacos antipsicóticos pode ser administrada oralmente ou por injeção intramuscular, em situações urgentes. Estão disponíveis preparações de liberação lenta para muitos deles, em que o fármaco ativo é esterificado com ácido heptanoico ou decanoico e dissolvido em óleo. Administrado como uma injeção intramuscular, o fármaco atua por 2 a 4 semanas, mas pode inicialmente produzir efeitos adversos agudos. Essas preparações são largamente utilizadas para minimizar os problemas de adesão ao tratamento.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

O intensificador da cognição **modafinila** (ver Capítulo 49) pode ser útil no tratamento do déficit cognitivo na esquizofrenia.

Estudos clínicos e pré-clínicos proporcionaram evidência encorajadora de que os agonistas ortostéricos e alostéricos de $mGluR_2$ e $mGluR_3$, receptores metabotrópicos de glutamato (ver Capítulo 39), são efetivos no tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia. Paradoxalmente, ativando os autorreceptores pré-sinápticos $mGluR_2$ e $mGluR_3$ reduz-se a liberação de glutamato, mas isso pode resultar em uma suprarregulação de receptores NMDA, que pode ser benéfica. Os receptores $mGluR_2$ formam heterômeros com os receptores 5-HT_{2A} (ver Capítulo 3) com propriedades alteradas da sinalização intracelular, e um enfoque no dímero pode oferecer esperança para o desenvolvimento de futuros fármacos. Os agonistas dos receptores pós-sinápticos $mGluR_5$ podem melhorar os sintomas positivos e negativos, assim como a função cognitiva. Os receptores $mGluR_5$ estão estreitamente relacionados com os receptores NMDA e a ativação dos $mGluR_5$ pode aumentar a função dos receptores NMDA pelo aumento da fosforilação do receptor NMDA.

Diversos dos fármacos antipsicóticos atuais têm entre eles uma infinidade de ações antagonistas de propriedades dos receptores 5-HT_6 e 5.HT_7; antagonistas mais específicos desses receptores estão sendo investigados; a sua capacidade em produzir melhora cognitiva é controversa.

Utilizações clínicas dos fármacos antipsicóticos 

- *Emergências comportamentais* (p. ex., pacientes violentos com uma série de psicopatologias incluindo *mania*, *delírio tóxico*, *esquizofrenia* e outros):
  - Fármacos antipsicóticos (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **olanzapina**, **risperidona**) podem controlar rapidamente estados psicóticos hiperativos
  - Notar que a dose intramuscular é menor do que a dose oral do mesmo fármaco por causa do metabolismo pre-sistemico
- *Esquizofrenia:*
  - Muitos pacientes esquizofrênicos crônicos são tratados com fármacos antipsicóticos da primeira geração. Injeções de preparações de liberação lenta (p. ex., **decanoato de flupentixol**) podem ser usadas como tratamento de manutenção quando o cumprimento com tratamento oral é um problema
  - O **flupentixol**tem propriedades antidepressivas distintas da sua ação antipsicótica
  - Fármacos antipsicóticos mais recentes (p. ex., **amissulprida**, **olanzapina**, **risperidona**) são usados se os sintomas extrapiramidais forem problemáticos ou se o controle dos sintomas for inadequado
  - A **clozapina** pode causar *agranulocitose*, mas é distintivamente efetiva contra as características "negativas" da esquizofrenia. É reservada para pacientes cuja condição permaneça inadequadamente controlada apesar da utilização prévia de dois ou mais fármacos antipsicóticos, dos quais um pelo menos é um fármaco de segunda geração. A dosagem sanguínea é monitorada semanalmente nas primeiras 18 semanas, e menos frequentemente depois disso.

Estão também em vários estágios de desenvolvimento, inibidores da fosfodiesterase (PDE10), agonistas de receptores nicotínicos α_7, antagonistas da histamina H_3 e antagonistas 5-HT_6. Uma ação agonista seletiva nos receptores muscarínicos M_1 (sejam ortostéricos ou alostéricos) tem potencial significativo para a melhora da cognição tanto na esquizofrenia quanto na doença de Alzheimer, mas até o momento, o desenvolvimento de fármacos tem sido prejudicado por ausência de seletividade entre os subtipos de receptores muscarínicos (p. ex., **xanomelina** é um agonista M_1 e M_4 e antagonista M_5), o que dá lugar a efeitos adversos significativos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Leitura geral

Gross, G., Geyer, M.A., 2012. Current antipsychotics. Handb. Exp. Pharmacology 212, Springer Verlag. (*Volume de múltiplos autores contendo capítulos individuais sobre os fármacos atuais*)

Stahl, S.M., 2008. Antipsychotics and Mood Stabilizers, third ed. Cambridge University Press, New York. (*Descrição altamente legível, ainda que detalhada, da biologia da esquizofrenia e dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados para tratar esse distúrbio*)

Patogênese da esquizofrenia

Ayhan, Y., McFarland, R., Pletnikov, M.V., 2016. Animal models of gene-environment interaction in schizophrenia: a dimensional perspective. Prog. Neurobiol. 136, 1–27. (*Não se deixe enganar pelo título, este artigo contém uma riqueza de informação de estudos humanos de interações gene-ambiente no desenvolvimento da esquizofrenia*)

Ripke, S., Neale, B.M., Corvin, A., et al., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 511, 421–427. (*Estudo extenso sobre as bases de genética humana da esquizofrenia*)

Sekar, A., Bialas, A.R., de Rivera, H., et al., 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature 530, 177–183. (*Grande estudo de associação geral de genes [GWAS] demonstrando a importância do componente 4 do complemento na esquizofrenia*)

Pergola, G., Selvaggi, P., Trizio, S., et al., 2015. The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. Neurosci. Biobehav. Rev. 54, 57–75.

van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., et al., 2007. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. Neuropsychopharmacology 32, 2057–2066.

Dopamina, glutamato e 5-hidroxitriptamina

Coyle, J.T., 2017. Schizophrenia: basic and clinical. Adv. Neurobiol. 15, 255–280. (*Discute a importância da hipofunção do receptor NMDA na esquizofrenia*)

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., et al., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol. Psychiatry 46, 56–72. (*A primeira evidência direta para o aumento da função de dopamina como uma causa de sintomas na esquizofrenia*)

Modelos animais

Pratt, J., Winchester, C., Dawson, N., Morris, B., 2012. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 560–579.

Sigurdsson, T., 2015. Neural circuit dysfunction in schizophrenia: insights from animal models. Neuroscience 321, 42–65.

Fármacos antipsicóticos

Jolly, K., Gammage, M.D., Cheng, K.K., Bradburn, P., Banting, M.V., Langman, M.J., 2009. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. Br. J. Clin. Pharmacol. 68, 743–751. (*Compara o risco de morte súbita em pacientes que recebem várias terapias antipsicóticas e antidepressivas*)

Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine D_2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. Am. J. Psychiatry 158, 360–369. (*Sugere que diferenças em taxas de dissociação, mais do que perfis de seletividade dos receptores, podem contribuir para uma tendência diferenciada dos fármacos em causarem efeitos adversos motores*)

Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., et al., 2005. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. Am. J. Psychiatry 162, 939–946.

Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., Kane, J.M., 2005. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. Biol. Psychiatry 57, 1543–1549.

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., et al., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382, 951–962. (*Metanálise de grandes fármacos antipsicóticos que examina a sua eficácia e efeitos acessórios*)

Efeitos adversos extrapiramidais

Casey, D.E., 1995. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York.

Klawans, H.L., Tanner, C.M., Goetz, C.G., 1988. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. Adv. Neurol. 49, 185–197.

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., 2011. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? Am. J. Psychiatry 68, 770–775. (*Uma revisão abrangente de perfis de efetividade e efeitos adversos dos fármacos antipsicóticos*)

Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J., 2007. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. Trends Neurosci. 30, 545–553.

[1] A esse respeito, o estudo da esquizofrenia fica alguns anos aquém do da doença de Alzheimer (ver Capítulo 41), em que a compreensão da patogênese tem progredido rapidamente ao ponto de terem sido identificados alvos promissores para os fármacos. Por outro lado, os pragmáticos poderão argumentar que os fármacos para a doença de Alzheimer são, por enquanto, apenas marginalmente efetivos, enquanto os fármacos antipsicóticos correntes proporcionam grandes benefícios, mesmo não se sabendo muito bem como funcionam.

[2] A esquizofrenia é uma condição em que o paciente exibe sintomas de psicose (p. ex., delírio, alucinações e comportamento desorganizado). Também podem ocorrer episódios psicóticos como resultado do uso de certas drogas recreativas (ver Capítulo 49); como efeito adverso de tratamento farmacológico, por exemplo, as psicoses induzidas por esteroides; ou em transtornos como mania, depressão (ver Capítulo 48) e doença de Alzheimer (ver Capítulo 41).

[3] Um relato convincente do que é sofrer de esquizofrenia está patente em Kean (2009) Schizophrenia Bulletin 35, 1034-1036. O autor é um farmacologista graduado.

[4] Há, contudo, exceções a essa regra simples. Até cerca de um terço de pacientes esquizofrênicos não respondem mesmo quando o bloqueio dos receptores D_2 excede 90%, e a clozapina (ver Tabela 47.1) pode ser efetiva em níveis de bloqueio muito inferiores.

[5] A Wikipedia (https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_antipsychotics) lista nada menos que 49 agentes de primeira geração e 32 de segunda geração aprovados para uso clínico. Apesar desse enorme investimento da indústria farmacêutica e da grande quantidade de compostos "*me too*" (fármaco estruturalmente muito similar a outro já conhecido), os benefícios clínicos têm sido modestos.

[6] O receptor D_4 atraiu a atenção em virtude do seu elevado grau de polimorfismo genético que evidencia em seres humanos, e porque alguns dos fármacos antipsicóticos mais recentes (p. ex., clozapina) têm uma elevada afinidade para esse subtipo de receptor. No entanto, um antagonista específico do receptor D_4 não mostrou efetividade nos ensaios clínicos.

[7] Os fármacos antipsicóticos iniciais (p. ex., clorpromazina) tinham ações em vários receptores, mas também tinham efeitos adversos indesejáveis que resultavam da atividade de outros receptores. Já no fim do século XX, o desenvolvimento de fármacos, não apenas de fármacos antipsicóticos, era largamente focado no desenvolvimento de agentes com uma única ação na intenção de reduzir efeitos adversos. Essa filosofia dirigiu a pesquisa de antagonistas seletivos dos receptores D_2, que se provaram não efetivos. O que se sabe agora é que, aparentemente, fármacos com múltiplas ações selecionadas (p. ex., uma combinação de antagonismo D_2 e um antagonismo 5-HT_{2A}) podem ter um perfil terapêutico melhor.

Fármacos Antidepressivos 48

CONSIDERA3XES GERAIS

A depressão é uma afecção psiquiátrica extremamente comum, sobre a qual existem muitas teorias neuroquímicas, e cujo tratamento utiliza vários tipos de fármacos. É um campo no qual o empirismo terapêutico tem liderado o caminho, com a compreensão mecanística tendendo a ficar para trás, sendo que parte do problema reside na dificuldade em desenvolver modelos animais que reproduzam as características da condição humana. Neste capítulo, discutimos os atuais conhecimentos sobre a natureza dessa alteração e descrevemos os principais fármacos usados para tratá-la.

NATUREZA DA DEPRESSГO

A depressão é o mais comum dos *transtornos afetivos* (definidos como tanstornos do humor); pode variar de alteração muito leve, beirando a normalidade, até a depressão grave (psicótica), acompanhada de alucinações e delírios. No mundo inteiro, a depressão é importante causa de incapacidade e de morte prematura. Além do risco significativo de suicídio, os indivíduos depressivos têm a probabilidade de morrer de outras causas, como cardiopatia ou câncer. A depressão é um transtorno heterogêneo cujos pacientes apresentam um ou mais sintomas centrais e, em geral, está associada a outras condições psiquiátricas, incluindo ansiedade, transtornos alimentares, esquizofrenia, doença de Parkinson e dependência de fármacos.

Os sintomas de depressão incluem componentes emo-cionais e biológicos. Os sintomas emocionais incluem:

- Humor depressivo, ruminação excessiva de pensamento negativo, infelicidade, apatia e pessimismo
- Autoestima baixa: sentimento de culpa, inadequação e insatisfação com a aparência física
- Indecisão, perda de motivação
- Anedonia, perda da sensação de recompensa.

Os sintomas biológicos incluem:

- Retardo do pensamento e da ação
- Perda de libido
- Transtornos do sono e perda de apetite.

Há dois tipos distintos de síndrome depressiva: *depressão unipolar*, na qual as alterações de humor são sempre na mesma direção; e *transtorno bipolar*, no qual a depressão se alterna com a mania. A mania é, na maioria dos aspectos, exatamente o oposto, com exuberância, entusiasmo e autoconfiança excessivos, acompanhados de ações impulsivas, combinando-se esses sinais frequentemente com irritabilidade, impaciência e agressividade e, algumas vezes, delírios de grandeza do tipo napoleônico. Assim como com a depressão, o humor e as ações são impróprios para as circunstâncias.

A depressão unipolar é comumente não familiar (cerca de 75% dos casos), associa-se claramente aos eventos estressantes da vida e, em geral, é acompanhada de sintomas de ansiedade e agitação; esse tipo às vezes é denominado *depressão reativa*. Outros casos (cerca de 25%, às vezes denominados *depressão endógena*) mostram padrão familiar, não estão relacionados com óbvios estresses externos e têm sintomatologia um tanto diferente. Essa distinção é feita clinicamente, mas há poucas evidências de que os antidepressivos mostrem seletividade significativa entre essas afecções. Depois de um início pouco auspicioso, estudos genéticos populacionais começaram a identificar novas variações genéticas associadas com a depressão (Mullins e Lewis, 2017), mas a depressão é provavelmente uma doença poligênica em que uma série de variações genéticas, bem como fatores ambientais, contribui para a doença.

A depressão não pode ser atribuída à atividade neuronal alterada dentro de somente uma região cerebral; em vez disso, o circuito que liga as diferentes partes no cérebro pode estar afetado. Os estudos de imagens cerebrais indicaram que o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo podem estar envolvidos em diferentes componentes desses transtornos.

O transtorno bipolar, que geralmente aparece no início da vida adulta, é menos comum e resulta em depressão e mania, oscilando durante período de algumas semanas. Pode ser difícil diferenciar o transtorno bipolar leve da depressão unipolar. Além disso, os episódios de mania bipolar podem ser confundidos com episódios de psicose esquizofrênica (ver Capítulo 47). Existe uma tendência hereditária forte, e estudos genéticos gerais de associação (GWAS; do inglês, *gene-wide association studies*) identificaram vários novos genes de suscetibilidade que podem ter efeito nas funções cerebrais afetadas na doença bipolar (Soronen *et al.*, 2010), mas até o momento estes não causaram impacto na terapia farmacológica da doença.

TEORIAS SOBRE A DEPRESSΓO

Várias teorias foram propostas para explicar as causas de depressão. Nenhuma explica totalmente todas as observações e evidências das alterações patológicas que ocorrem na depressão. Aqui resumimos as principais teorias e a forma como elas se relacionam com os mecanismos de ação das terapias farmacológicas atuais. Revisão e análise mais abrangente são fornecidas por Harmer *et al.* (2017).

TEORIA DAS MONOAMINAS

A teoria das monoaminas da depressão, que foi primeiramente proposta por Schildkraut em 1965, afirma que a depressão pode ser causada por déficit funcional de transmissores de monoaminas, norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT) em certos locais do cérebro, enquanto a mania resulta de excesso funcional.

A hipótese das monoaminas cresceu originalmente de associações entre os efeitos clínicos de vários fármacos que causam ou amenizam os sintomas de depressão e os seus conhecidos efeitos neuroquímicos sobre transmissão monoaminérgica no cérebro. Essa evidência farmacológica, resumida na Tabela 48.1, dá apoio geral à hipótese das monoaminas, embora haja várias anormalidades. Tentativas para obter evidências mais diretas, por meio do estudo do metabolismo das monoaminas em pacientes depressivos ou por medida das alterações no número de receptores de monoaminas no tecido cerebral após a morte, tendem a oferecer resultados inconsistentes e equivocados, e a interpretação desses estudos costuma ser problemática, visto que as alterações descritas não são específicas da depressão. De modo semelhante, a investigação da atividade de vias monoaminérgicas conhecidas (p. ex., as que controlam a liberação de hormônios hipofisários) por meio de testes funcionais em pacientes depressivos também tem resultados ambíguos.

Tabela 48.1	**Evidências farmacológicas que sustentam a hipótese das monoaminas na depressão.**	
Fármaco(s)	**Ação principal**	**Efeito em pacientes depressivos**
Antidepressivos tricíclicos	Bloqueiam a recaptação de NE e de 5-HT	Humor ↑
Inibidores da MAO	Aumentam os depósitos de NE e 5-HT	Humor ↑
Reserpina	Inibe o armazenamento de NE e 5-HT	Humor ↓
α-Metiltirosina	Inibe a síntese de NE	Humor ↓ (calmante para pacientes maníacos)
Metildopa	Inibe a síntese de NE	Humor ↓
Eletroconvulsoterapia	Aumenta as respostas do sistema nervoso central a NE e 5-HT?	Humor ↑
Triptofano (5-hidroxitriptofano)	Aumenta a síntese de 5-HT	Humor? ↑ em alguns estudos
Depleção do triptofano	Diminui a síntese de 5-HT	Induz a recidiva em pacientes tratados com ISRS

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *MAO*, monoamina oxidase; *NE*, norepinefrina; *ISRS*, inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

As evidências farmacológicas não possibilitam a distinção clara a ser feita entre as teorias da norepinefrina e da 5-HT para a depressão. Clinicamente, parece que os inibidores da recaptação da norepinefrina e da 5-HT são igualmente eficazes como antidepressivos, embora pacientes individualmente possam responder melhor a um ou a outro fármaco.

Outras evidências, em suporte da teoria monoaminérgica, consistem no fato de os agentes conhecidos por bloquearem a síntese de norepinefrina ou de 5-HT diminuírem consistentemente o humor e reverterem os efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos que atuam seletivamente somente nesses dois transmissores (ver Tabela 48.1).

Qualquer teoria sobre a depressão deve levar em consideração o fato de os efeitos bioquímicos diretos da maioria dos antidepressivos aparecerem muito rapidamente (minutos a horas), enquanto os efeitos antidepressivos levam semanas para se desenvolver. Existe situação semelhante quanto aos antipsicóticos (ver

Capítulo 47) e alguns ansiolíticos (ver Capítulo 45). Para explicar esse fenômeno, os proponentes da teoria da monoamina sugeriram que alterações secundárias, adaptativas no cérebro (p. 611), em vez do efeito primário do fármaco, são responsáveis pela melhora clínica, e que os efeitos induzidos pelo fármaco nos sistemas de monoaminas do cérebro resultam em efeitos tróficos mais prolongados, cuja duração é acompanhada pelas alterações de humor.

VIЙS AFETIVO NEGATIVO

As pessoas que sofrem de depressão tendem a perceber os eventos de forma pessimista, concentrar-se na informação negativa e relembrar a informação de uma forma também negativa em vez de positiva – um padrão de comportamento que os psicólogos chamam de *viés afetivo negativo*. Os estudos que comparam voluntários saudáveis e pacientes deprimidos sugerem que os fármacos antidepressivos podem, de fato, exercer efeitos agudos na forma como a informação é processada (processamento cognitivo), levando a um efeito positivo no comportamento emocional. Por exemplo, quando apresentada uma série de imagens mostrando expressões faciais de diferentes níveis de alegria ou tristeza, os pacientes deprimidos consideram menos faces como sendo felizes do que os voluntários saudáveis que veem as mesmas imagens (Figura 48.1). No entanto, após uma única dose de antidepressivo, os pacientes deprimidos agora consideram mais faces como sendo felizes (*i. e.*, sua percepção do que é feliz [positivo] mudou). Sugere-se que os pacientes deprimidos podem não ter inicialmente a percepção consciente do efeito produzido pelo fármaco antidepressivo, mas, ao longo do tempo e com a administração prolongada do fármaco, eles reconsideram subconscientemente o que percebem como feliz e, portanto, o seu humor melhora.

MECANISMOS NEUROENDYCRINOS

Várias tentativas têm sido feitas para testar o déficit funcional das vias das monoaminas na depressão. Os neurônios hipotalâmicos que controlam a função hipofisária recebem aferências noradrenérgicas e de 5-HT, que controlam a descarga dessas células. As células hipotalâmicas liberam fator liberador de corticotrofina (CRF; também conhecido como *hormônio liberador de corticotrofina*), que estimula as células hipofisárias a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando, por sua vez, à secreção de cortisol (ver Capítulo 33). A concentração plasmática de cortisol geralmente é elevada nos pacientes depressivos. Outros hormônios no plasma também são afetados; por exemplo, a concentração de hormônio do crescimento se reduz e a de prolactina

aumenta. Ainda que essas alterações sejam compatíveis com deficiências na transmissão de monoaminas, não são específicas de síndromes depressivas.

O CRF distribui-se amplamente no cérebro e tem efeitos comportamentais que são distintos de suas funções endócrinas. Injetado no cérebro de animais de experimentação, o CRF simula alguns aspectos da depressão no homem, tais como diminuição da atividade, perda de apetite e aumento dos sinais de ansiedade. Além disso, as concentrações de CRF no cérebro e no líquido cerebrospinal de pacientes depressivos estão aumentadas. Portanto, a hiperfunção do CRF, bem como a hipofunção das monoaminas, pode associar-se à depressão. O aumento nos níveis de CRF está associado ao estresse e, em muitos casos, a depressão é precedida por períodos de estresse crônico. No entanto, os antagonistas dos receptores CRF_1 não provaram, até agora, ser eficazes como fármacos antidepressivos.

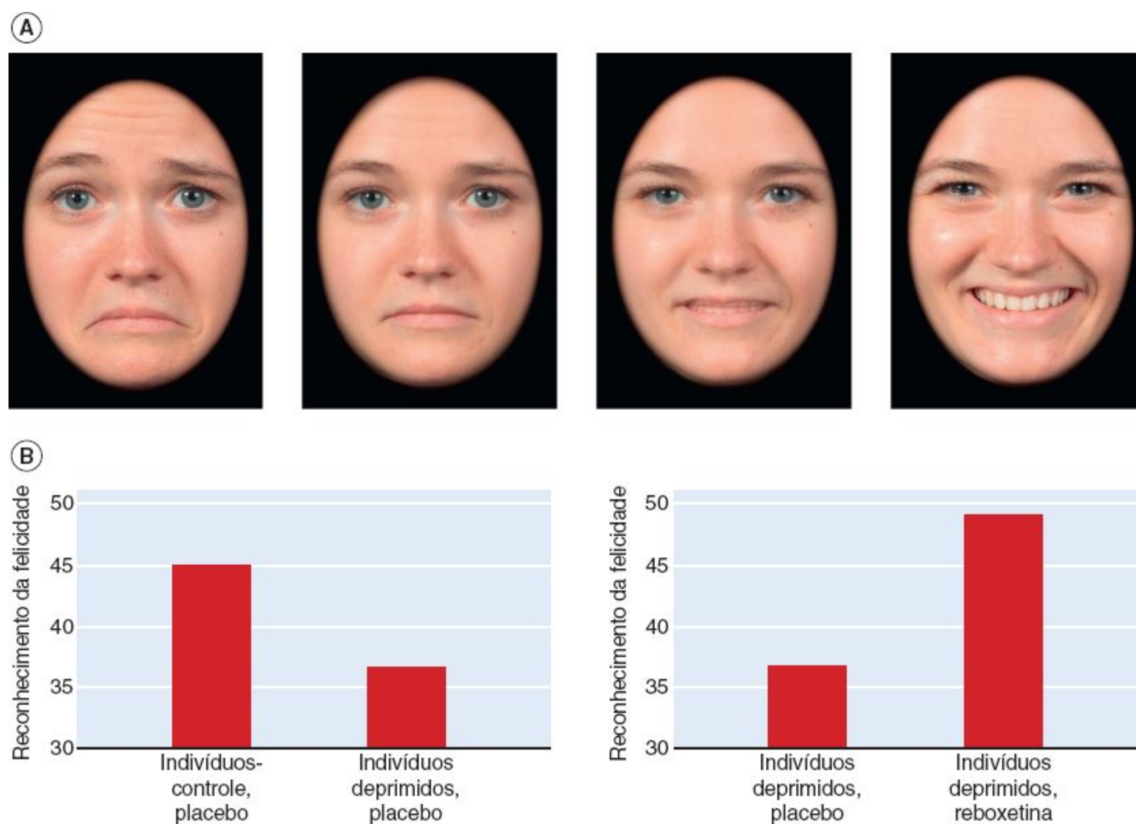


Figura 48.1 Reconhecimento das expressões faciais de felicidade por pacientes deprimidos. A. Exemplo ilustrativo de expressões faciais de felicidade e tristeza. **B.** Quando apresentado um conjunto de faces, como as em (**A**), os pacientes deprimidos consideraram menos faces como sendo felizes do que os indivíduos do grupo-controle. Após uma dose aguda de reboxetina, os pacientes deprimidos consideraram mais das expressões faciais como sendo felizes. (Faces em [**A**] são

reimpressas da P1vital Oxford Emotional Test Battery, P1vital Products Ltd. Dados em [**B**] são adaptados a partir de Harmer *et al.*, 2009. Am. J. Psychiatry. 166:1178–1184.)

EFEITOS TRYFICOS E NEUROPLASTICIDADE

Sugere-se que a redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF; do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) ou o mau funcionamento de seu receptor, TrkB, desempenhem papel importante na patologia da depressão. O comportamento depressivo está geralmente associado à redução da expressão de BDNF, e o tratamento com antidepressivos eleva esses níveis. A glicogênio sintase quinase 3 (GSK3β) tem sido implicada na patogênese da depressão, após a sua identificação como alvo da terapia estabilizadora do humor com **lítio** (p. 620).

Alterações na transmissão glutamatérgica também podem estar envolvidas na depressão. Foi observado que os indivíduos que sofrem de depressão apresentam elevados níveis corticais de glutamato. O tratamento antidepressivo pode reduzir a liberação do glutamato e deprimir a função do receptor NMDA. De fato, a cetamina, um antagonista NMDA, tem atividade antidepressiva (p. 618). Os efeitos dos antidepressivos na indução da potencialização a longo prazo (LTP; ver Capítulo 39) nas sinapses glutamatérgicas no hipocampo são complexos – tanto a depressão quanto a facilitação têm sido observadas e podem ocorrer rapidamente após a administração de antidepressivos.

Outra visão (Racagni e Popoli, 2008) é que a depressão maior se associa à perda neuronal em hipocampo e córtex pré-frontal, e que as terapias antidepressivas de diferentes tipos atuam por inibirem ou realmente reverterem essa perda por estimularem a neurogênese.[1] Essa ideia surpreendente é apoiada por várias linhas de evidências:

- Estudos do cérebro por imagens e *post mortem* mostram aumento ventricular e encolhimento do hipocampo e do córtex pré-frontal em pacientes depressivos, com perda de neurônios e de glia. Imagens funcionais revelam redução da atividade neuronal nessas regiões
- Em animais, produz-se o mesmo efeito pelo estresse crônico de vários tipos ou pela administração de glicocorticoides, simulando o aumento da secreção de cortisol na depressão humana. A secreção excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing; ver Capítulo 34) costuma causar depressão
- Em animais experimentais, os antidepressivos, ou outros tratamentos, como as eletroconvulsões (ver seção adiante, Terapias de estimulação

cerebral), promovem neurogênese nessas regiões e (assim como em seres humanos) restauram a atividade funcional. Impedir a neurogênese hipocampal evita os efeitos comportamentais dos antidepressivos em ratos

- A 5-HT e a norepinefrina, cujas ações são intensificadas por muitos antidepressivos, promovem neurogênese provavelmente por meio da ativação dos receptores 5-HT_{1A} e dos receptores α_2-adrenérgicos, respectivamente. Esse efeito pode ser mediado pelo BDNF
- Foi demonstrado que exercícios podem promover a neurogênese em animais e ser eficazes em alguns pacientes com depressão leve a moderada.

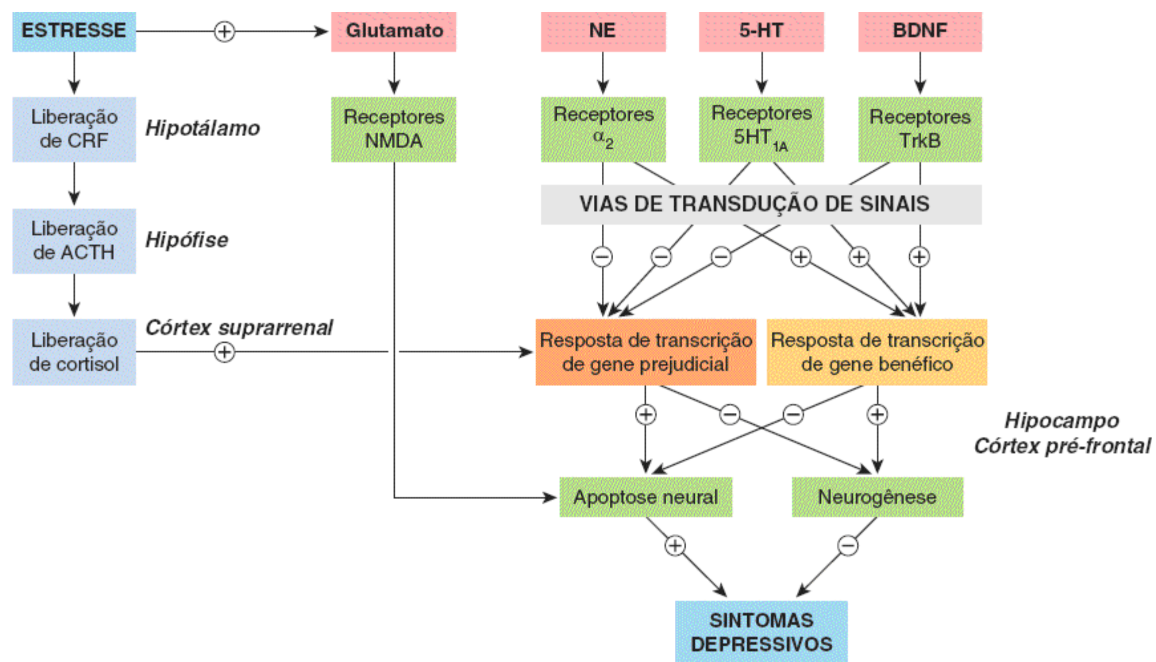


Figura 48.2 **Diagrama simplificado mostrando mecanismos que se acredita estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão.** As principais vias pró-depressivas envolvem o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal, que é ativado pelo estresse e, por sua vez, potencializa a ação excitotóxica do glutamato, mediada pelos receptores NMDA (ver Capítulo 39) e altera a expressão de genes que promovem apoptose neural no hipocampo e córtex pré-frontal. As vias antidepressivas envolvem as monoaminas norepinefrina (NE) e 5-hidroxitriptamina (5-HT), que atuam sobre os receptores acoplados à proteína G, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que atua sobre o receptor ligado a quinases (TrkB), ativando genes que protegem neurônios contra apoptose e também promovem neurogênese. *ACTH*, hormônio

adrenocorticotrófico; *CRF*, fator liberador de corticotrofina. (Para mais detalhes, ver Charney e Manji (2004) Science STKE 2004, re5.)

A Figura 48.2 resume os possíveis mecanismos envolvidos. Deve ser enfatizado que essas hipóteses estão longe de estarem comprovadas, mas o diagrama mostra o modo pelo qual esse campo tem progredido desde a formulação da hipótese das monoaminas, sugerindo certa variedade de possíveis alvos para a próxima geração de antidepressivos.[2]

FБRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

TIPOS DE FБRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são agrupados nas seguintes categorias:

Inibidores da recaptação de monoaminas

- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT) (ISRS) (p. ex., **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina,** **sertralina**, **citalopram**, **escitalopram**, **vilazodona**)
- Antidepressivos tricíclicos (ADT) clássicos (p. ex., **imipramina**, **desipramina**, **amitriptilina,** **nortriptilina,** **clomi-pramina**). Estes variam na sua atividade e seletividade no que diz respeito à inibição da recaptação de norepinefrina e 5-HT
- Inibidores mais recentes e misturados da recaptação de norepinefrina e 5-TH (p. ex., **venlafaxina** [um pouco seletiva para 5-HT, embora menos que os ISRS], **desvenlafaxina**, **duloxetina**)
- Inibidores da recaptação da norepinefrina (p. ex., **reboxetina**, **atomoxetina**, **bupropiona**)
- A preparação da erva-de-são-joão, cujo principal ingrediente ativo é a hiperforina, tem eficácia clínica semelhante à maioria dos antidepressivos prescritos. É inibidor fraco da recaptação, mas também tem outras ações.[3]

Teoria das monoaminas para a depressão 

- A teoria das monoaminas, proposta em 1965, sugere que a depressão resulta de transmissão monoaminérgica funcionalmente deficiente (norepinefrina e/ou 5-hidroxitriptamina) no sistema nervoso central
- A teoria baseou-se na capacidade de a maioria dos antidepressivos conhecidos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase) facilitar a transmissão monoaminérgica e de fármacos, como a **reserpina**, causarem depressão
- Estudos bioquímicos sobre pacientes depressivos não sustentam claramente a hipótese das monoaminas em sua forma simples Embora a hipótese das monoaminas em sua forma simples seja insuficiente como explicação de depressão, a manipulação farmacológica da transmissão de monoaminas continua a ser o enfoque terapêutico mais bem-sucedido
- A *teoria do viés afetivo negativo* sugere que os fármacos podem produzir alterações comportamentais imediatas, mas que os pacientes que tomam os fármacos necessitam de tempo para se conscientizarem das melhoras no seu humor
- Evidências recentes sugerem que a depressão pode associar-se à neurodegeneração e à redução da neurogênese no hipocampo
- Enfoques atuais concentram-se em outros mediadores, nas vias de transdução de sinais, em fatores de crescimento etc., mas as teorias continuam imprecisas.

Antagonistas do receptor da monoamina

- Fármacos como **mirtazapina**, **trazodona**, **mianserina** são não seletivos e inibem uma variedade de receptores, inclusive os receptores α_2-adrenérgicos e 5-HT_2. Também apresentam efeito brando sobre a recaptação de monoaminas.

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

- Inibidores irreversíveis não competitivos (p. ex., **fenelzina**, **tranilcipromina**) que não são seletivos com respeito aos subtipos MAO-A e B
- Inibidores reversíveis seletivos para MAO-A (p. ex., **moclobemida**).

Agonista do receptor da melatonina

- A **agomelatina** é um agonista dos receptores MT_1 e MT_2 da melatonina e um antagonista fraco de $5\text{-}HT_{2C}$.

Outros agentes

- A **cetamina** é um bloqueador não competitivo do canal NMDA.

A Tabela 48.2 resume as principais características desses tipos de fármacos. Também deve ser feita menção de eletroconvulsoterapia (ECT), terapia eletromagnética, estimulação cerebral profunda e estimulação vagal, que são eficazes e, em geral, atuam mais rapidamente que os antidepressivos (p. 619).

A certo ponto, o termo "fármaco antidepressivo" torna-se confuso, porque muitos desses fármacos são agora também usados para tratar patologias para além da depressão. Estas incluem:

- Dor neuropática (p. ex., amitriptilina, nortriptilina, duloxetina; ver Capítulo 43)
- Transtornos de ansiedade (p. ex., ISRS, venlafaxina, duloxetina; ver Capítulo 45)
- Fibromialgia (p. ex., duloxetina, venlafaxina, ISRS, ADT; ver Capítulo 43)
- Transtorno bipolar (p. ex., fluoxetina em conjunto com a **olanzapina**; ver adiante)
- Cessação tabágica (p. ex., bupropiona; ver Capítulo 50)
- Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (p. ex., atomoxetina; ver Capítulo 49).

Tipos de antidepressivos 

- Os principais tipos são:
  - Inibidores da captação das monoaminas (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores mais recentes de norepinefrina e 5-HT)
  - Antagonistas do receptor de monoamina
  - Inibidores da monoamina oxidase (MAO)
- Os inibidores da captação da monoamina atuam por inibir a captação de norepinefrina e/ou 5-HT pelas terminações nervosas monoaminérgicas
- Os antagonistas do receptor α_2-adrenérgico podem elevar a liberação de 5-HT indiretamente
- Os inibidores da MAO inibem uma ou ambas as formas de MAO cerebral, assim aumentando os depósitos citosólicos de norepinefrina e 5-HT nas terminações nervosas. A inibição da MAO do tipo A relaciona-se à atividade antidepressiva. A maioria não é seletiva; a **moclobemida** é específica para MAO-A
- A maior parte dos fármacos antidepressivos parece demorar pelo menos 2 semanas até produzir efeitos benéficos evidentes
- A cetamina (ainda não aprovada como antidepressivo), administrada em uma dose intravenosa única, parece produzir uma resposta rápida, com duração de vários dias.

TESTE DE FБRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Modelos animais

O progresso em revelar os mecanismos neuroquímicos é, como em tantas áreas da psicofarmacologia, limitado pela falta de bons modelos animais da afecção clínica. Não há afecção animal conhecida correspondente à afecção hereditária da depressão no homem. Os procedimentos que envolvem estresse leve (p. ex., o teste de nado forçado, choque do pé inescapável) produzem estados comportamentais em animais (privação da interação social, perda de apetite, redução da atividade motora etc.) que mimetizam aspectos da depressão humana (O'Leary e Cryan, 2013). Nesses testes, os fármacos antidepressivos atuais revertem os sintomas de

depressão. No entanto, são necessários novos fármacos para tratar formas de depressão que são resistentes aos fármacos atuais, sendo, portanto, necessários novos modelos animais. Ratos modificados geneticamente (p. ex., eliminação dos transportadores de 5-HT, norepinefrina e glutamato, mutações ou eliminação dos receptores 5-HT etc.) foram estudados extensamente para mimetizar os vários aspectos da doença. No entanto, um bom modelo animal de depressão resistente a fármacos ainda não foi desenvolvido (Willner e Belzung, 2015).

Testes em seres humanos

Clinicamente, o efeito dos fármacos antidepressivos é, em geral, medido por uma escala subjetiva como a Escala de Graduação de Hamilton ou o Inventário de Depressão de Beck. A depressão clínica assume muitas formas, e os sintomas variam entre os pacientes e com o passar do tempo. A quantificação, portanto, é difícil, e os muitos ensaios clínicos com antidepressivos, em geral, mostram efeitos um tanto fracos depois de se levarem em conta grandes respostas ao placebo. Também há elevado grau de variação individual, sendo que 30 a 40% dos pacientes deixam de mostrar melhora, possivelmente em decorrência de fatores genéticos (ver seção Eficácia clínica, mais adiante).

Tabela 48.2 **Tipos de antidepressivos e suas características.**

Tipo e exemplos	Ação(ões)	Efeitos adversos	Risco de superdosagem	Farmacocinética	Notas
Inibidores da captação de monoaminas					
(1) ISRS	Todos altamente seletivos para 5-HT	Náuseas, diarreia, agitação, insônia, anorgasmia Inibem metabolismo de outros fármacos e, portanto, risco de interações	Baixo risco de superdosagem, mas não devem ser usados em combinação com inibidores da MAO	–	–
Fluoxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ longa (24 a 96 horas)	–
Fluvoxamina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18 a 24 horas	Menos náuseas

					do que com outros ISRS
Paroxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18 a 24 horas	Reação de abstinência
Citalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24 a 36 horas	–
Escitalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24 a 36 horas	Isômero *S* ativo do citalopram Menos efeitos adversos relatados
Sertralina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24 a 36 horas	–
Vilazodona	Como acima. Também apresenta atividade agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 25 horas	–
Vortioxetina	Como acima. Também tem atividade agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} e atividade antagonista nos receptores 5-HT_{3A}	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ > 60 horas	–
(2) Grupo ADT clássicos[a]	Inibição da recaptação de NE/5-HT	Sedação Efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação	Arritmias ventriculares Alto risco em combinação com depressores do SNC	–	Antidepressivos de “primeira geração”, ainda amplamente usados, embora

		intestinal, visão embaçada, retenção urinária etc.)Hipotensão postural Crises convulsivas Impotência Interação com depressores do SNC (especialmente álcool, inibidores da MAO)			compostos recentes geralmente tenham menos efeitos adversos e baixo risco com superdosagem
Imipramina	Não seletiva Convertida em desipramina	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 4 a 18 horas	–
Desipramina	Seletiva para NE	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 12 a 24 horas	–
Amitriptilina	Não seletiva	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 12 a 24 horas; convertida em nortriptilina	Amplamente usada, e também para a dor neuropática (ver Capítulo 43)
Nortriptilina	Seletiva para NE (levemente)	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ longa (24 a 96 horas)	Longa duração, menos sedativa
Clomipramina	Não seletiva	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18 a 24 horas	Também usada em transtornos de ansiedade
(3) Outros inibidores da captação de NE/5-HT[b]					
Venlafaxina	Inibidor fraco e não seletivo da captação de NE/5-HT	Como ISRS Efeitos de retirada comuns e problemáticos se houver	Segura em superdosagem	$t_{1/2}$ curta (cerca de 5 horas) Convertida em desvenlafaxina,	Supostamente de ação mais rápida que os outros antidepressivos

	Também efeitos não seletivos de bloqueio de receptores	omissão de doses		que inibe a captação de NE	e de melhor eficácia em pacientes "resistentes ao tratamento" Geralmente classificada como bloqueador não seletivo de captação de NE/5-HT, embora dados *in vitro* mostrem seletividade por 5-HT
Duloxetina	Potente inibidor não seletivo de NE/5-HT Sem ação sobre os receptores de monoaminas	Menos efeitos adversos do que a venlafaxina Sedação, tonturas, náuseas Disfunção sexual	Ver os ISRS anteriores	$t_{1/2}$ aproximadamente 14 horas	Também usada no tratamento de incontinência urinária (ver Capítulo 30) e em transtornos de ansiedade
Erva-de-são-joão (princípio ativo: hiperforina)	Discreta inibição não seletiva da captação de NE/5-HT Também efeitos bloqueadores não seletivos de receptores	Poucos efeitos adversos relatados Risco de interações medicamentosas em razão de aumento do metabolismo do fármaco (p. ex., perda de eficácia de ciclosporina, antidiabéticos etc.)	–	$t_{1/2}$ aproximadamente 12 horas	Disponível em forma de extrato vegetal integral Semelhante a outros antidepressivos, com menores efeitos adversos agudos, mas com risco de interações medicamentosas importantes
(4) Inibidores seletivos da NE					
Bupropiona	Inibidor seletivo da captação de NE sobre 5-	Cefaleia, boca seca, agitação, insônia	Crises convulsivas em altas doses	$t_{1/2}$ aproximadamente 12 horas Meia-	Usada na depressão associada à ansiedade

	HT, mas também inibe a captação de dopamina Convertida em metabólitos ativos (p. ex., radafaxina)			vida plasmática aproximadamente 20 horas	Formulação de liberação lenta usada para tratar a dependência de nicotina (ver Capítulo 50)
Reboxetina	Inibidor seletivo da captação de NE	Tontura Insônia Efeitos anticolinérgicos	Segura em superdosagem (baixo risco de arritmias cardíacas)	$t_{1/2}$ aproximadamente 12 horas	Menos efetiva do que os ADT Atualmente, o fármaco relacionado, a atomoxina, é usado principalmente para o tratamento de TDAH (ver Capítulo 49)
Maprotilina	Inibidor seletivo da captação da NE	Como ADT; sem vantagens significativas	Como ADT	$t_{1/2}$ longa aproximadamente 40 horas	Sem vantagens significativas sobre ADT
(4) Antagonistas do receptor da monoamina					
Mirtazapina	Bloqueia os receptores α_2, 5-HT_{2C} e 5-HT_3	Boca seca Sedação Ganho de peso	Sem interações medicamentosas importantes	$t_{1/2}$ 20 a 40 horas	Relata-se que tem início de ação mais rápido que os outros antidepressivos
Trazodona	Bloqueia 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} e também os receptores H_1 Fraco inibidor da captação de 5-HT	Sedação Hipotensão Arritmias cardíacas	Segura na superdosagem	$t_{1/2}$ 6 a 12 horas	Nefazodona é semelhante

	(aumenta a liberação de NE/5-HT)				
Mianserina	Bloqueia os receptores α_1, α_2, 5-HT_{2A} e H_1	Efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares mais leves que os dos ADT Agranulocitose, anemia falciforme	–	$t_{1/2}$ 10 a 35 horas	Necessário hemograma nos estágios iniciais do uso
Inibidores da MAO	Inibem MAO-A e/ou MAO-B Compostos mais antigos têm duração de ação longa em razão de ligação covalente com enzima				
Fenelzina	Não seletiva	"Reação ao queijo" em alimentos que contêm tiramina (ver texto) Efeitos adversos anticolinérgicos Hipotensão Insônia Ganho de peso Lesão hepática (rara)	Muitas interações (ADT, opioides, fármacos simpatomiméticos) – risco de hipertensão grave devido à "reação ao queijo"	$t_{1/2}$ 1 a 2 horas Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	–
Tranilcipromina	Não seletiva	Como a fenelzina	Como a fenelzina	$t_{1/2}$ 1 a 2 horas Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	–

Isocarboxazida	Não seletiva	Como a fenelzina	Como a fenelzina	Longa $t_{1/2}$ aproximadamente 36 horas	–
Moclobemida	Seletiva para MAO-A Ação curta	Náuseas, insônia, agitação	As interações são menos graves que com outros inibidores da MAO; não foram relatadas "reações ao queijo"	$t_{1/2}$ 1 a 2 horas	Alternativa mais segura que aos primeiros inibidores da MAO
Agonista da melatonina					
Agomelatina	Agonista dos receptores MT_1 e MT_2. Fraco antagonismo $5\text{-}HT_{2C}$	Cefaleias, vertigens, sonolência, fadiga, transtornos do sono, ansiedade, náuseas, distúrbios GI, transpiração	Dados disponíveis limitados no presente	$t_{1/2}$ 1 a 2 horas	Não deve ser combinada com etanol Normalmente tomada 1 vez/dia, antes de dormir
Antagonista NMDA					
Cetamina	Bloqueador do canal NMDA	Psicotomimético em altas doses (ver Capítulo 49) Uso prolongado de doses altas pode causar cistite	Mortes por superdosagem são raras	$t_{1/2}$ 2 a 4 horas Administração IV	Rápido início da ação antidepressiva com duração de poucos dias após dose única IV Eficaz em pacientes resistentes a outros antidepressivos Potencialmente metabólitos da cetamina são responsáveis pelos efeitos antidepressivos

[a]Outros ADT incluem dosulepina, doxepina, lofepramina, trimipramina.

[b]Outros inibidores da captação 5-HT/NE incluem milnaciprana e levomilnaciprana.

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *TDAH*, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; *SNC*, sistema nervoso; *GI*, gastrintestinal; *IV*, intravenoso; *MAO*, monoamina oxidase; *NE*, norepinefrina; *ISRS*, inibidor seletivo da recaptação de setoronina; *ADT*, antidepressivos tricíclicos.

MECANISMO DE AЗГO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Alteraзxes adaptativas crфnicas

Em virtude da discrepância entre o rápido início dos efeitos neuroquímicos da maioria dos fármacos antidepressivos e do início demorado de seus efeitos antidepressivos, têm sido realizados esforços para determinar se os benefícios terapêuticos ocorrem devido a lentas alterações adaptativas induzidas pela exposição crônica a esses fármacos (Racagni e Popoli, 2008).

Esse enfoque levou à descoberta de que certos receptores de monoaminas, em particular os receptores β_1 e α_2-adrenérgicos, são consistentemente infrarregulados após o tratamento crônico com antidepressivos e, em alguns casos, também pela ECT. Isso pode ser demonstrado em animais de experimentação pela redução no número de pontos de ligação, bem como pela redução da resposta funcional aos agonistas (p. ex., estimulação da formação de cAMP pelos agonistas dos receptores beta-adrenérgicos). Provavelmente, também ocorre infrarregulação em humanos, visto que as respostas endócrinas à **clonidina**, agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, são reduzidas pelo tratamento a longo prazo com antidepressivos. No entanto, a relevância desses achados quanto à resposta antidepressiva não está clara. A perda de receptores β-adrenérgicos, como fator para amenizar a depressão, não se encaixa confortavelmente na teoria, porque os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos não são antidepressivos.

Com relação à administração aguda, deveríamos esperar a inibição da recaptação da 5-HT (p. ex., pelo ISRS) para elevar o nível de 5-HT na sinapse, por meio da inibição da recaptação deste para o terminal neural. Entretanto, foi observado que o aumento nos níveis de 5-HT sinápticos é menor que o esperado. Isso ocorre em virtude da ativação aumentada de 5-HT_{1A} nos receptores do corpo celular, e os dendritos dos neurônios da rafe inibem esses neurônios e, assim, reduzem a liberação de 5-HT (Figura 48.3A), anulando, em certa medida, seu efeito inibitório sobre a recaptação de 5-HT para o interior dos terminais nervosos. Em um tratamento prolongado com esses fármacos, a elevação dos níveis de 5-HT

na região somatodendrítica dessensibiliza os receptores 5-HT_{1A}, reduzindo seu efeito inibitório sobre a liberação de 5-HT pelos terminais nervosos.

Controle noradrenйrgico da liberaзгo de 5-HT

O bloqueio dos autorreceptores pré-sinápticos α_2 nas terminações nervosas noradrenérgicas, ao longo do sistema nervoso central (SNC), reduzirá o mecanismo de retroalimentação negativa da liberação de norepinefrina e, portanto, aumentará a liberação futura de norepinefrina (ver Capítulos 15 e 38). Além disso, os antagonistas dos receptores α_2-adrenérgicos podem, indiretamente, aumentar a liberação de 5-HT.

O efeito de um antagonista de receptor α_2-adrenérgico sobre a norepinefrina sináptica e sobre os níveis de 5-HT seria rápido no início e, portanto, essas mudanças, de alguma forma, devem induzir outras respostas adaptativas mais lentas que dariam origem ao demorado desenvolvimento do efeito dos antidepressivos.

Expressгo gкnica e neurogкnese

Mais recentemente, o principal interesse encontra-se nas vias de sinalização intracelular, alterações na expressão gênica e sobre a neurogênese. Tem sido dada muita atenção sobre como os antidepressivos poderiam ativar o fator de transcrição CREB, uma proteína de ligação ao elemento de resposta relacionado com o cAMP. O papel de outros fatores transcricionais, como os da família Fos e NF-κB, foi estudado menos exaustivamente. Como descrito anteriormente, muitos fármacos antidepressivos parecem promover a neurogênese no hipocampo, um mecanismo que poderia ser responsável pelo lento desenvolvimento do efeito terapêutico. O papel do aumento da norepinefrina sináptica e dos níveis de 5-HT na indução de alterações na expressão gênica e na neurogênese e os mecanismos envolvidos ainda precisam ser esclarecidos.

INIBIDORES DA RECAPTAЗГO DE MONOAMINA

Inibidores seletivos da recaptaзгo de 5-hidroxitriptamina

Esse é o grupo de antidepressivos mais frequentemente prescrito. Os exemplos incluem **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **citalopram**, **escitalopram** e **sertralina** (ver Tabela 48.2). Além de demonstrar seletividade em relação à recaptação de 5-HT, especialmente à norepinefrina (Figura 48.4), eles são menos

propensos do que os ADT em causar efeitos adversos anticolinérgicos, sendo menos perigosos na superdosagem. Em contraste com os IMAO, não provocam "reação ao queijo". Também são utilizados para tratar transtornos da ansiedade (ver Capítulo 45) e ejaculação precoce. A **vortioxetina** é um novo ISRS que também apresenta atividade agonista parcial sobre os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, e é um antagonista de outros receptores 5-HT, incluindo os receptores 5-HT_{3A}.

Alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a um ISRS que outros. Isso pode refletir outras propriedades farmacológicas de cada fármaco individual, visto que nenhum é desprovido de ações próprias. A fluoxetina apresenta atividade antagonista 5-HT_{2C}, propriedade que compartilha com outros antidepressivos não ISRS, como a **mirtazapina**. A sertralina é inibidor fraco da recaptação de dopamina. O escitalopram é o isômero *S* do citalopram racêmico. Não apresenta a atividade anti-histamínica e a capacidade inibitória de CYP2D6 do isômero *R*.

■ Aspectos farmacocinéticos

Os ISRS são bem absorvidos quando administrados por via oral, e a maioria tem meia-vida plasmática de 18 a 24 horas (a fluoxetina atua por mais tempo: 24 a 96 horas). A paroxetina e a fluoxetina não são utilizadas em combinação com os ADT por receio de aumentar a toxicidade dos ADT, visto que inibem o metabolismo hepático por meio da interação com CYP2D6.

■ Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns incluem náuseas, anorexia, insônia, perda da libido e frigidez.[4] Alguns desses efeitos adversos são resultantes do aumento da estimulação dos receptores 5-HT pós-sinápticos, como resultado do fato de os fármacos aumentarem os níveis extracelulares de 5-HT. Isso pode ser tanto estimulação do tipo de receptor errado de 5-HT (p. ex., receptores 5-HT_2, 5-HT_3 e 5-HT_4) quanto estimulação do mesmo receptor que fornece o benefício terapêutico (p. ex., receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A}), porém na região cerebral errada (*i. e.*, o aumento da estimulação dos receptores de 5-HT pode resultar tanto em respostas terapêuticas quanto adversas).

Em combinação com IMAO ou ISRS, podem causar a "síndrome da serotonina", caracterizada por tremores, agitação, reflexos aumentados, hipertermia e colapso cardiovascular, que podem levar à morte.

Existem relatos de aumento de agressão e, ocasionalmente, violência, em pacientes tratados com fluoxetina, porém isso não foi confirmado em estudos controlados. A utilização dos ISRS não é recomendada para o tratamento de

depressão em crianças com idade inferior a 18 anos, nas quais a eficácia é duvidosa e os efeitos adversos, incluindo excitação, insônia e agressão nas primeiras semanas de tratamento, podem ocorrer. A possibilidade de maior tendência suicida é preocupante nessa faixa etária (p. 619).

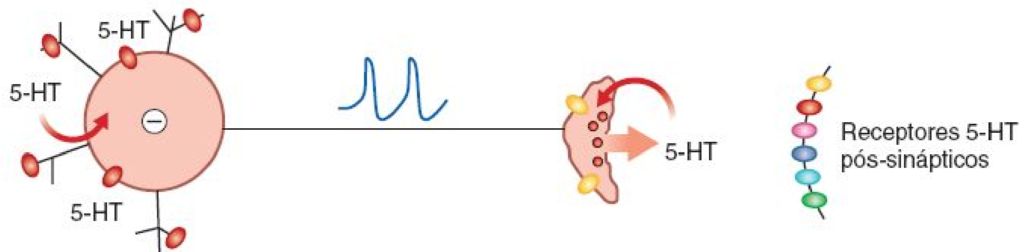
Apesar das aparentes vantagens dos inibidores de recaptação de 5-HT sobre os ADT em termos de efeitos adversos, os resultados combinados de muitos testes mostraram pequena diferença, no geral, em termos de aceitação do paciente (Cipriani *et al.*, 2009).

São relativamente seguros na superdosagem, em comparação aos ADT (p. 619), mas podem prolongar o intervalo QT cardíaco, dando lugar a arritmias ventriculares (ver Capítulo 22) e risco de morte súbita (Jolly *et al.*, 2009).

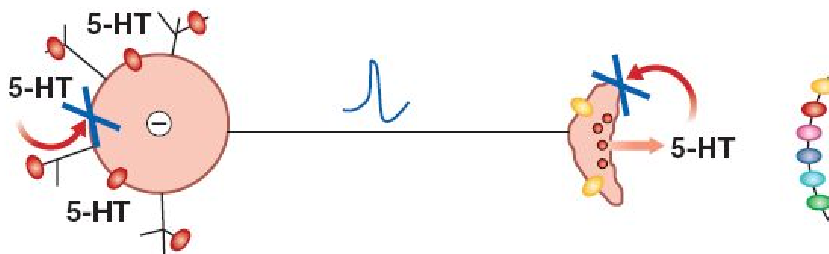
Os inibidores da captação da 5-HT são utilizados para uma variedade de outros transtornos psiquiátricos, assim como para depressão, incluindo ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (ver Capítulo 45).

Ⓐ

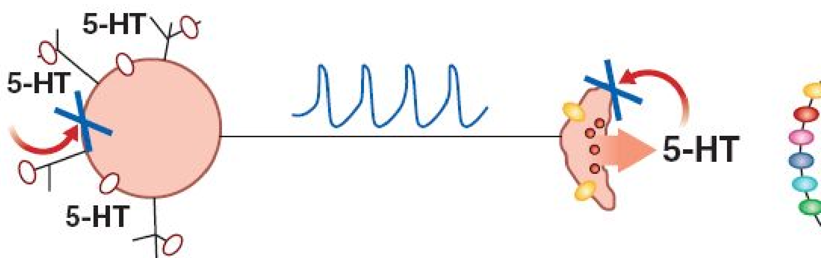
Ausência



Inibição aguda da recaptação de 5-HT



Inibição crônica da recaptação de 5-HT



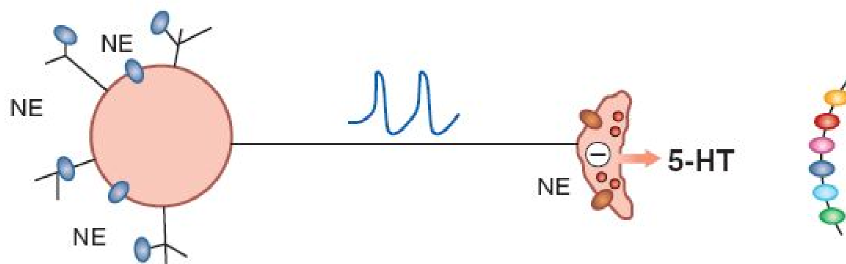
receptor 5-HT_{1A}
receptor 5-HT_{1A} dessensibilizado
receptor 5-$HT_{1B/D}$

Figura 48.3 **Controle da liberação de 5-HT. A.** A liberação de 5-HT é controlada pela ação inibitória de 5-HT sobre os receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}. A inibição aguda da captação de 5-HT resulta no aumento nos níveis extracelulares de 5-HT, porém isso aumenta a inibição somatodendrítica mediada pelos receptores 5-HT_{1A} e, portanto, os níveis sinápticos de 5-HT não aumentam tanto quanto o esperado. Os

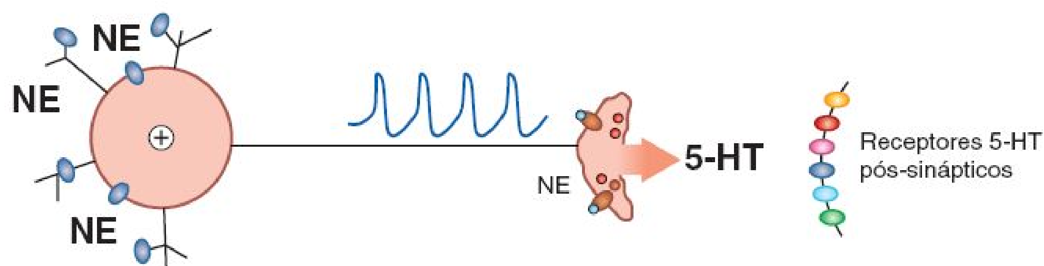
receptores $5\text{-}HT_{1A}$ eventualmente dessensibilizam-se, resultando em redução da inibição e consequente aumento da liberação de 5-HT.

Ⓑ

Ausência



Na presença de antagonista dos receptores α_2-adrenérgicos



receptor α_1-adrenérgico
receptor α_2-adrenérgico pré-sináptico
antagonista ligado ao receptor α_2-adrenérgico

Figura 48.3 (*Cont.*) **B.** A liberação de 5-HT é controlada tanto pela ação excitatória da norepinefrina (NE) nos receptores somatodendríticos α_1-adrenérgicos quanto pela ação inibitória sobre os receptores α_2-adrenérgicos nas terminações nervosas serotoninérgicas. O bloqueio dos receptores α_2-adrenérgicos nos neurônios noradrenérgicos (não mostrado) aumenta a liberação de norepinefrina, resultando em posterior excitação dos neurônios serotoninérgicos, enquanto o bloqueio dos receptores α_2-adrenérgicos nos neurônios serotoninérgicos remove a inibição pré-sináptica, resultando, portanto, no aumento da liberação de 5-HT.

Antidepressivos tricнclicos

Os ADT (**imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**) ainda são amplamente utilizados. Estão, no entanto, longe do ideal na prática, e o que levou à introdução de inibidores da recaptação de 5-HT mais modernos e outros antidepressivos foi a necessidade de fármacos que atuem mais rápida e confiavelmente, que produzam menor quantidade de efeitos adversos e sejam menos prejudiciais na superdosagem.

Os ADT têm estrutura estreitamente relacionada com a dos fenotiazínicos (ver Capítulo 47) e foram inicialmente sintetizados (em 1949) como antipsicóticos em potencial. Vários são aminas terciárias e são desmetilados bem rapidamente *in vivo* (Figura 48.5) às aminas secundárias correspondentes (p. ex., imipramina para desipramina, amitriptilina para nortriptilina), que são, elas próprias, ativas e podem ser administradas como fármacos por si mesmas. Outros derivados tricíclicos com estruturas de ligações um pouco modificadas incluem a **doxepina**. As diferenças farmacológicas entre esses fármacos não são muito grandes e relacionam-se principalmente com seus efeitos adversos, que são discutidos adiante.

Alguns ADT também são usados para tratar dor neuropática (ver Capítulo 43).

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) 

- Exemplos incluem **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **sertralina**, **citalopram**, **escitalopram**
- As ações dos antidepressivos são semelhantes em eficácia e tempo de duração às dos antidepressivos tricíclicos (ADT)
- A toxicidade aguda (especialmente a cardiotoxicidade) é menor que a dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou ADT, portanto, o risco na superdosagem é reduzido
- Os efeitos adversos incluem náuseas, insônia e disfunção sexual. Os ISRS são menos sedativos e têm menor quantidade de efeitos adversos antimuscarínicos que os ADT mais antigos
- Não provocam reações alimentares, mas pode ocorrer a perigosa "reação da serotonina" (hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular) se administrados com IMAO
- Há preocupação sobre o uso de ISRS em crianças e adolescentes em virtude dos relatos de aumento dos pensamentos suicidas no início do tratamento
- Usados também para algumas indicações psiquiátricas (p. ex., ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo).

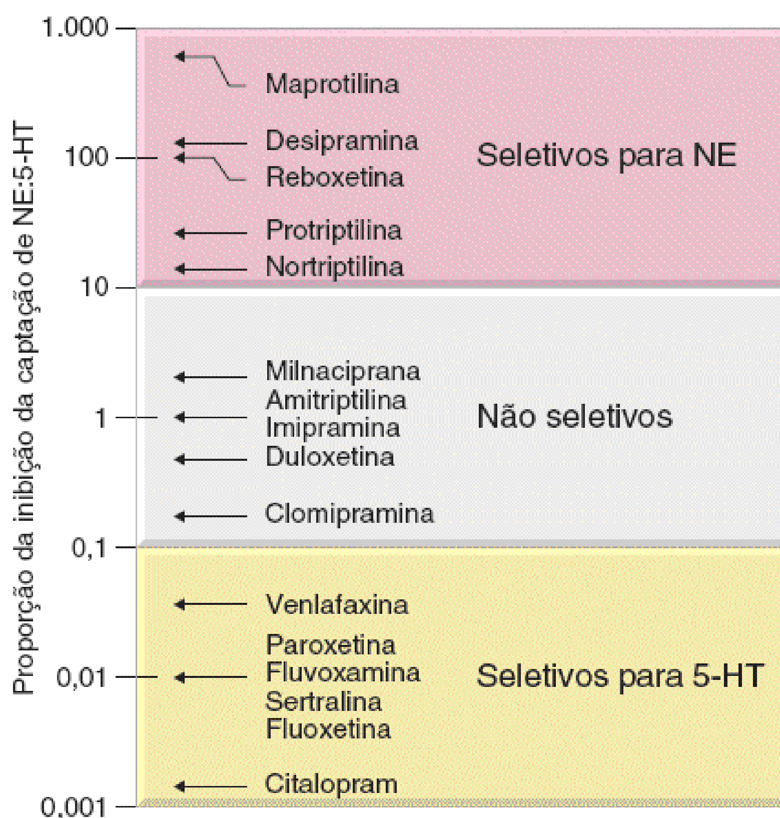


Figura 48.4 **Seletividade de inibição da captação de norepinefrina (NE) e 5-hidroxitriptamina (5-HT) por vários antidepressivos.**

■ Mecanismo de aзro

Como discutido anteriormente, o principal efeito imediato dos ADT é bloquear a recaptação das aminas pelas terminações nervosas, por competição pelo ponto de ligação do transportador de aminas (ver Capítulo 15). A maioria dos ADT inibe a recaptação de norepinefrina e de 5-HT (ver Figura 48.4), mas tem muito menos efeito sobre a recaptação de dopamina. Sugere-se que a melhora dos sintomas emocionais reflita principalmente aumento na transmissão mediada por 5-HT, enquanto o alívio dos sintomas biológicos resulte da facilitação da transmissão noradrenérgica. A interpretação torna-se difícil pelo fato de os principais metabólitos dos ADT possuírem considerável atividade farmacológica (em alguns casos, mais que a do fármaco de origem) e costumarem diferir do fármaco de origem quanto à sua seletividade pela norepinefrina/5-HT (Tabela 48.3).

Além de seus efeitos sobre a recaptação de aminas, a maioria dos ADT afeta outros receptores, incluindo os receptores colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina e os receptores de 5-HT. Os efeitos antimuscarínicos dos ADT são responsáveis por vários efeitos adversos (ver a seção seguinte).

Efeitos adversos

Em indivíduos não depressivos, os ADT causam sedação, confusão e falta de coordenação motora. Esses efeitos ocorrem também nos pacientes com depressão nos primeiros dias de tratamento, mas tendem a ir desaparecendo em 1 a 2 semanas, quando se desenvolve o efeito antidepressivo.

Os ADT produzem alguns efeitos adversos problemáticos, principalmente em virtude da interferência no controle autonômico.

Os efeitos antimuscarínicos incluem boca seca, visão embaçada, constipação intestinal e retenção urinária. Esses efeitos são pronunciados com a amitriptilina e muito mais fracos com a desipramina. Ocorre hipotensão postural com os ADT. Isso pode parecer anômalo para fármacos que aumentam a transmissão adrenérgica e possivelmente resulta de um efeito sobre a transmissão adrenérgica no centro vasomotor bulbar. O outro efeito adverso comum é a sedação, e a longa duração de ação significa que o desempenho diurno costuma ser afetado por sonolência e dificuldade para se concentrar.

Os ADT, particularmente em superdosagem, podem causar arritmias ventriculares associadas ao prolongamento do intervalo QT (ver Capítulo 22). As doses terapêuticas habituais dos ADT aumentam um pouco, porém de maneira significativa, o risco de morte súbita de causa cardíaca.

Tabela 48.3 **Inibição da captação neuronal de norepinefrina (NE) e de 5-HT por antidepressivos tricíclicos e de seus metabólitos.**

Fármaco/metabólito	Captação de NE	Captação de 5-HT
Imipramina	+++	++
Desmetilimipramina (DMI) (também conhecido por desipramina)	++++	+
Hidroxi-DMI	+++	—
Clomipramina (CMI)	++	+++
Desmetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (desmetil-AMI)	+++	++
Hidroxinortriptilina	++	++

■ Intera3xes com outros f6rmacos

Os ADT têm particular probabilidade de causar efeitos adversos quando administrados juntamente com outros fármacos (ver Capítulo 58). Eles dependem do metabolismo hepático por enzimas dos citocromos microssomais P450 (CYP) para a eliminação, e este pode ser inibido por fármacos competidores (p. ex., fármacos antipsicóticos e alguns esteroides).

Os ADT potencializam os efeitos do álcool e dos anestésicos por motivos que não são bem compreendidos, e têm ocorrido mortes em decorrência disso, havendo depressão respiratória grave após consumo mais intenso de bebidas alcoólicas. Os ADT também interferem na ação de vários anti-hipertensivos (ver Capítulo 23), com consequências potencialmente perigosas, de modo que seu uso nos hipertensos exige monitoramento constante.

■ Toxicidade aguda

Os ADT são perigosos em superdosagem e eram comumente usados em tentativas de suicídio, o que foi um fator importante que levou à introdução de antidepressivos mais seguros. Os principais efeitos são sobre o SNC e o coração. O efeito inicial da superdosagem de ADT é causar excitação e delírio, que podem ser acompanhados de convulsões. Isso é seguido de coma e depressão respiratória, durando alguns dias. Os efeitos atropínicos são pronunciados, incluindo boca e pele secas, midríase e inibição do intestino e da bexiga. Os anticolinesterásicos eram usados para contrapor-se aos efeitos atropínicos, mas já não são recomendados. São comuns as arritmias cardíacas, e pode ocorrer morte súbita (rara) por fibrilação ventricular.

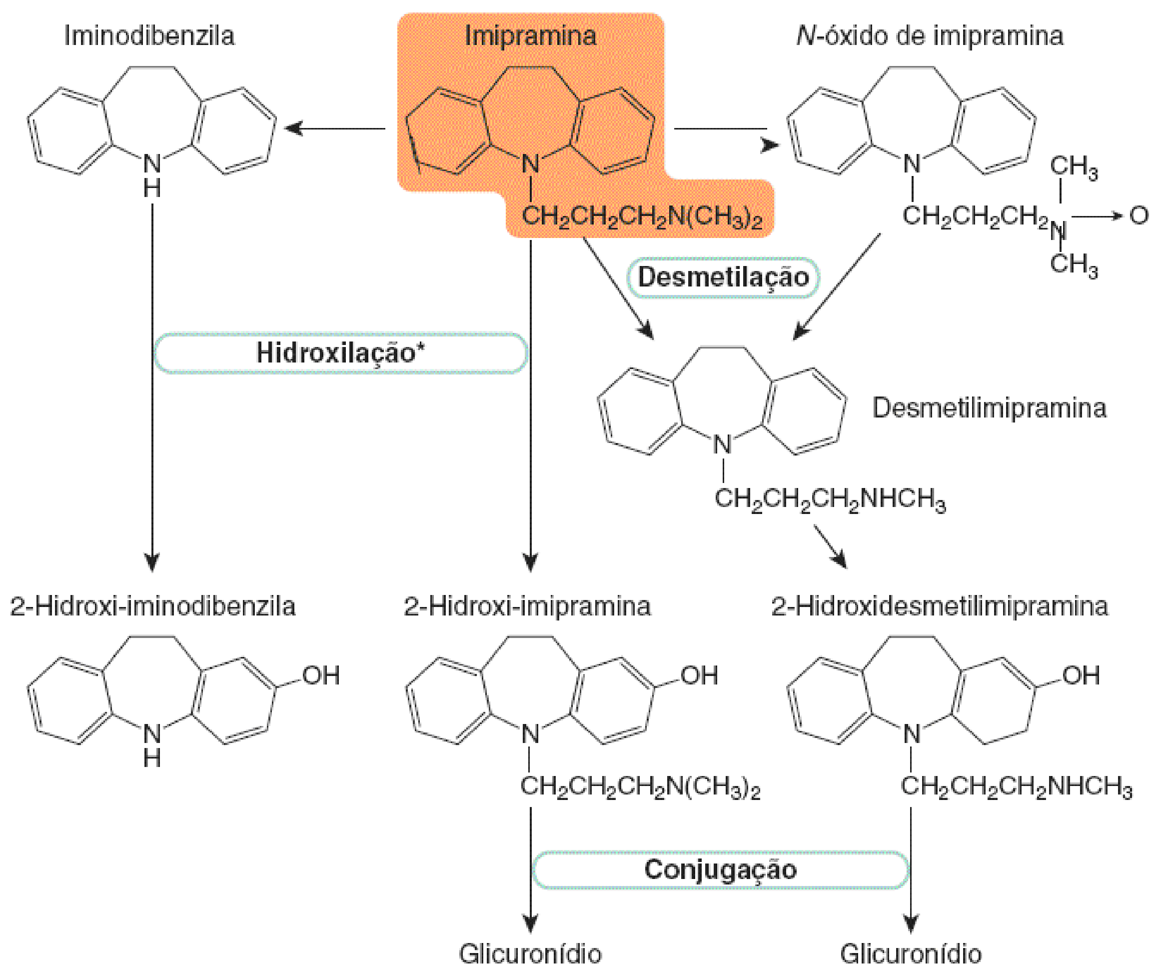


Figura 48.5 **Metabolismo da imipramina, que é típico de outros antidepressivos tricíclicos.** *A enzima de hidroxilação CYP2D6 está sujeita a polimorfismo genético, que pode ser responsável por variação individual em resposta aos antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 12).

■ Aspectos farmacocinéticos

Os ADT são todos rapidamente absorvidos quando administrados por via oral e ligam-se fortemente à albumina plasmática, a maioria deles permanecendo 90 a 95% ligados em concentrações plasmáticas terapêuticas. Também se ligam aos tecidos extravasculares, o que é responsável por seus volumes de distribuição em geral elevados (geralmente 10 a 50 l/kg; ver Capítulo 9) e taxas baixas de eliminação. O sequestro extravascular, juntamente com a forte ligação às proteínas plasmáticas, significa que a hemodiálise não tem efeito como meio de aumentar a eliminação do fármaco.

Os ADT são metabolizados no fígado por duas vias principais, N-desmetilação e hidroxilação de anel (ver Figura 48.5). Os metabólitos desmetil e hidroxilado comumente retêm a atividade biológica (ver Tabela 48.4). Durante tratamento prolongado com ADT, a concentração plasmática desses metabólitos geralmente é comparável à do fármaco de origem, embora haja ampla variação entre os indivíduos. A inativação dos fármacos ocorre pela conjugação dos metabólitos hidroxilados com glicuronídio, sendo os mesmos eliminados na urina.

As meias-vidas totais para eliminação dos ADT, em geral, são longas, variando de 10 a 20 horas para a imipramina e a desipramina, a cerca de 80 horas para a **protriptilina**. São ainda mais longas nos idosos. Portanto, é possível o acúmulo gradual, levando ao desenvolvimento lento de efeitos adversos.

Tabela 48.4 **Substratos e inibidores para monoamina oxidase tipo A e tipo B.**

	Tipo A	Tipo B
Substratos preferidos	Norepinefrina 5-Hidroxitriptamina	Feniletilamina Benzilamina
Substratos inespecíficos	Dopamina Tiramina	Dopamina Tiramina
Inibidores específicos	Clorgilina Moclobemida	Selegilina
Inibidores inespecíficos	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida

Inibidores da recapta3ro de serotonina e norepinefrina (IRSN)

Tais fármacos são relativamente não seletivos para a captação de 5-HT e norepinefrina. Incluem **venlafaxina**, **desvenlafaxina** e **duloxetina** (ver Tabela 48.2).

À medida que se aumenta a dose de venlafaxina, sua eficácia também aumenta, o que foi interpretado como demonstração de que sua pequena ação para inibir a recaptação de norepinefrina pode ser adicionada à sua ação de inibição da captação de 5-HT em doses mais baixas; essa combinação oferece benefício terapêutico adicional. Todos são oralmente ativos; estão disponíveis formulações de liberação lenta que reduzem a incidência de náuseas. Venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina são eficazes sobre alguns transtornos de ansiedade (ver Capítulo 45). Desvenlafaxina pode ser útil para o tratamento de alguns sintomas da pré-menopausa, como ondas de calor e insônia. Duloxetina também é utilizada para o

tratamento de dor neuropática e fibromialgia (ver Capítulo 43) e de incontinência urinária.

Antidepressivos tricíclicos 

- Os antidepressivos tricíclicos são quimicamente relacionados com os fármacos antipsicóticos fenotiazina (ver Capítulo 47), e alguns têm ações de bloqueio não seletivo de receptores
- Exemplos importantes são **imipramina**, **amitriptilina** e **clomipramina**
- A maioria tem ação longa, e eles costumam ser convertidos em metabólitos ativos
- Efeitos adversos importantes: sedação (bloqueio de H_1); hipotensão postural (bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos); boca seca, visão embaçada, constipação intestinal (bloqueio muscarínico); ocasionalmente, mania e convulsões. Risco de arritmias ventriculares
- Perigosos em superdosagem aguda: confusão e mania, arritmias cardíacas
- Passíveis de interagir com outros fármacos (p. ex., álcool, anestésicos, hipotensores e anti-inflamatórios não esteroides; não devem ser administrados com inibidores da monoamina oxidase)
- Usados também para tratar dor neuropática.

A venlafaxina e a duloxetina são metabolizadas por CYP2D6. A venlafaxina é convertida em desvenlafaxina, que apresenta maior inibição da recaptação de norepinefrina. Os efeitos adversos desses fármacos – principalmente devido ao aumento da ativação de receptores adrenérgicos – incluem cefaleia, insônia, disfunção sexual, boca seca, tontura, sudorese e perda de apetite. No caso de superdosagem, os sintomas mais comuns são depressão do SNC, toxicidade por serotonina, convulsão e anormalidades na condução cardíaca. Foi descrito que a duloxetina é hepatotóxica e, portanto, é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática.

Outros inibidores da captaзro de norepinefrina

A **bupropiona** inibe tanto a captação de norepinefrina quanto a de dopamina (mas não de 5-HT); porém, ao contrário da cocaína e da anfetamina (ver Capítulo 49), não induz euforia e, até o momento, não demonstrou nenhum potencial de uso

abusivo. É metabolizada em metabólitos ativos. Também é utilizada para o tratamento de dependência de nicotina (ver Capítulo 50). Em doses mais elevadas, pode induzir convulsões. **Reboxetina** e **atomoxetina** são inibidores altamente seletivos da recaptação de norepinefrina, mas sua eficácia na depressão é menor que a dos ADT. A atomoxetina está aprovada para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (ver Capítulo 49).

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE MONOAMINA

A **mirtazapina** bloqueia não somente os receptores α-adrenérgicos, como também outros receptores, incluindo os receptores 5-HT_{2C}, que contribuem para sua ação antidepressiva. O bloqueio de receptores α-adrenérgicos aumentará a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT (ver Figura 48.3B); contudo, por meio do bloqueio simultâneo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_3, ocorrerá a redução dos efeitos adversos mediados por esses receptores (p. ex., disfunção sexual e náuseas), mas deixará intacta a estimulação pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A}. Também bloqueia os receptores H_1 da histamina, o que pode causar sedação. A **trazodona** combina o antagonismo de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} com a inibição da recaptação de 5-HT.

Outros inibidores da captação de monoaminas 

- **Venlafaxina** é um inibidor da captação de 5-HT, porém menos seletiva para 5-HT em relação à norepinefrina que os ISRS. É metabolizada em **desvenlafaxina**, que também apresenta efeito antidepressivo
- **Duloxetina** inibe a captação de norepinefrina e de 5-HT
- **Bupropiona** é um inibidor da captação de norepinefrina e de dopamina
- Em geral, são semelhantes aos antidepressivos tricíclicos, mas não apresentam grandes ações bloqueadoras de receptores; portanto, apresentam menores efeitos colaterais
- Menor risco de efeitos cardíacos, de modo que são mais seguros em superdosagem que os antidepressivos tricíclicos
- Podem ser utilizados para o tratamento de outros distúrbios:
  - **Venlafaxina**, **desvenlafaxina** e **duloxetina** – transtornos de ansiedade
  - **Duloxetina** – dor neuropática e fibromialgia
  - **Duloxetina** – incontinência urinária
  - **Bupropiona** – dependência nicotínica.

Antidepressivos antagonistas dos receptores de monoamina 

- **Mirtazapina** bloqueia os receptores α-adrenérgicos e $5\text{-}HT_{2C}$, aumentando a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT
- **Mirtazapina** pode atuar mais rapidamente do que outros antidepressivos, e causa menos náuseas e disfunções sexuais que os ISRS
- **Trazodona** bloqueia os receptores $5\text{-}HT_{2A}$ e $5\text{-}HT_{2C}$, além da captação de 5-HT
- **Mianserina** é um antagonista em múltiplos receptores 5-HT (incluindo $5\text{-}HT_{2A}$), bem como nos receptores α_1 e α_2. É também um agonista inverso dos receptores H_1. Sua utilização está em declínio devido ao risco de depressão medular. É recomendada a realização frequente de hemogramas
- Os efeitos adversos cardiovasculares desses fármacos são menores que os dos antidepressivos triclíciclos
- **Vortioxetina** tem tanta ação de inibição de captação de 5-HT quanto múltiplas ações de agonista parcial ou antagonista dos receptores 5-HT.

A **mianserina**, outro antagonista de receptores α_2-adrenérgicos que também bloqueia H_1, $5\text{-}HT_{2A}$ e receptores α_1-adrenérgicos, pode causar depressão da medula óssea, necessitando de hemogramas regulares; portanto, seu uso foi reduzido ao longo dos anos.

INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE

Os IMAO estiveram entre os primeiros fármacos introduzidos clinicamente como antidepressivos, mas foram superados por outros tipos de antidepressivos, cujas eficácias clínicas foram consideradas melhores e cujos efeitos adversos, em geral, são mais amenos que os dos IMAO. Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina** e **iproniazida**. Esses fármacos causam inibição irreversível da enzima e não distinguem as duas isoenzimas principais (ver adiante). A descoberta de inibidores reversíveis que mostram seletividade para isozimas reacendeu o interesse por essa classe de fármacos. Embora vários estudos tenham mostrado redução da atividade da MAO plaquetária em certos grupos de pacientes depressivos, não há evidências claras de que a atividade anômala da MAO esteja envolvida na patogênese da depressão.

A monoamina oxidase (ver Capítulo 15) é encontrada em quase todos os tecidos, e existe em duas formas moleculares semelhantes, codificadas por genes separados (Tabela 48.4). A MAO-A tem preferência de substrato pela 5-HT e norepinefrina e é o principal alvo para os IMAO antidepressivos. A MAO-B tem preferência de substrato pela feniletilamina e a dopamina. O tipo B é inibido seletivamente pela **selegilina**, usada no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 41). A desagregação do gene da MAO-A em camundongos causa aumento do acúmulo cerebral de 5-HT e, em menor grau, de norepinefrina, juntamente com comportamento agressivo. Existe o relato sobre uma família com mutação hereditária levando à perda da atividade da MAO-A. Os membros dessa família mostraram retardamento mental e padrões de comportamento violentos. A maioria dos IMAO antidepressivos atua sobre ambas as formas de MAO, mas estudos clínicos com inibidores específicos para subtipos têm mostrado claramente que a atividade antidepressiva, bem como os principais efeitos adversos dos IMAO, associa-se à inibição de MAO-A. A MAO está localizada intracelularmente, associando-se principalmente às mitocôndrias, e tem duas funções principais:

1. Dentro das terminações nervosas, a MAO regula a concentração intraneuronal livre de norepinefrina ou de 5-HT. Não está envolvida na inativação do transmissor liberado.
2. A MAO na parede intestinal é importante na inativação de aminas endógenas e ingeridas, como a tiramina, que, de outra forma, produziriam efeitos adversos.

■ Aspectos quнmicos

Os IMAO são análogos de substratos com estrutura semelhante à da feniletilamina, e a maioria contém um grupo reativo (p. ex., hidrazina, propargilamina, ciclopropilamina) que possibilita ao inibidor ligar-se de maneira covalente à enzima, resultando em inibição não competitiva e duradoura. A recuperação da atividade da MAO depois da inibição leva várias semanas com a maioria dos fármacos, porém é mais rápida após o uso da **tranilcipromina**, que forma ligação menos estável com a enzima. A **moclobemida** atua como inibidor competitivo reversível.

Os IMAO não são específicos em suas ações e inibem várias outras enzimas, bem como a MAO, incluindo muitas enzimas envolvidas no metabolismo de outros fármacos. Isso é responsável por algumas das muitas interações clinicamente importantes associadas aos IMAO.

■ Efeitos farmacolygicos

Os inibidores da monoamina oxidase causam aumento rápido e sustentado do conteúdo de 5-HT, norepinefrina e dopamina, sendo a 5-HT mais afetada, e a dopamina menos. Ocorrem alterações semelhantes nos tecidos periféricos, tais como coração, fígado e intestino, e também são detectáveis aumentos das concentrações plasmáticas dessas enzimas. Embora esses aumentos do conteúdo tecidual de aminas sejam amplamente causados pelo acúmulo nos neurônios, a liberação de transmissor em resposta à atividade nervosa não aumenta. Diferentemente do efeito dos ADT, os IMAO não aumentam a resposta dos órgãos periféricos, como o coração e os vasos, à estimulação nervosa simpática. O principal efeito dos IMAO é aumentar a concentração citoplasmática das monoaminas nas terminações nervosas, sem afetar grandemente os depósitos vesiculares que são liberados por estimulação nervosa. O aumento do compartimento (*pool*) citoplasmático resulta em aumento da taxa de liberação espontânea das monoaminas e, também, aumento da liberação por aminas simpatomiméticas com ação indireta, como a anfetamina e a tiramina (ver Capítulo 15 e Figura 15.7). A tiramina, assim, causa elevação muito maior da pressão arterial em animais tratados com IMAO que nos controles. Esse mecanismo é importante em relação à "reação ao queijo" produzida pelos IMAO em humanos (ver adiante).

Em indivíduos normais, os IMAO causam aumento imediato da atividade motora e desenvolvem euforia e excitação durante alguns dias. Diferem dos ADT, que causam apenas sedação e confusão quando administrados a indivíduos não depressivos. Os efeitos dos IMAO sobre o metabolismo das aminas desenvolvem-se rapidamente, e o efeito de uma única dose dura vários dias. Há clara discrepância, como com os ISRS e ADT, entre a resposta bioquímica rápida e o efeito antidepressivo tardio.

■ Efeitos adversos e toxicidade

Muitos dos efeitos adversos dos IMAO resultam diretamente da inibição da MAO, mas alguns são produzidos por outros mecanismos.

A hipotensão é um efeito adverso comum; na verdade, a **pargilina** era antigamente usada como anti-hipertensivo. Uma explicação possível para esse efeito – na verdade, era esperado o efeito oposto – é que as aminas, como a dopamina ou a octopamina, se acumulam dentro das terminações nervosas simpáticas periféricas e deslocam a norepinefrina das vesículas de armazenamento, reduzindo, assim, a liberação de norepinefrina associada à atividade simpática.

A estimulação central excessiva pode causar tremores, excitação, insônia e, em superdosagem, convulsões.

Aumento do apetite, levando a ganho de peso, pode ser tão extremo a ponto de exigir que o fármaco seja interrompido.

Os efeitos atropínicos (boca seca, visão embaçada, retenção urinária etc.) são comuns com os IMAO, embora sejam problema menor que com os ADT.

Os IMAO do tipo hidrazina (p. ex., fenelzina e iproniazida) produzem, muito raramente (menos de 1 em 10.000), hepatotoxicidade grave, que parece ser causada pela parte hidrazina da molécula. Não se recomenda, portanto, seu uso em pacientes hepatopatas.

■ Interação com outros fármacos e alimentos

A interação com outros fármacos e alimentos é o problema mais grave com os IMAO e é o principal fator que causou declínio do seu uso clínico. A vantagem especial alegada para os novos IMAO reversíveis, como a moclobemida, é que essas interações se reduzem.

A "reação ao queijo" é consequência direta da inibição da MAO e ocorre quando são ingeridas aminas normalmente inócuas (principalmente a tiramina) produzidas durante a fermentação. A tiramina normalmente é metabolizada pela MAO na parede do intestino e fígado, e uma quantidade pequena de tiramina da dieta chega à circulação sistêmica. A inibição da MAO permite que a tiramina seja absorvida e também aumenta seu efeito simpático, como foi discutido anteriormente. O resultado é a hipertensão aguda, dando origem a cefaleia latejante intensa e, ocasionalmente, até hemorragia intracraniana. Embora muitos alimentos contenham certa quantidade de tiramina, parece que pelo menos 10 mg de tiramina precisam ser ingeridos para produzir tal resposta, e o principal risco é de queijos amadurecidos e de produtos concentrados de leveduras, como *Marmite* (um subproduto da fabricação de cerveja, muito utilizado pelos britânicos para passar no pão no café da manhã). A administração de aminas simpatomiméticas com ação indireta (p. ex., **efedrina** – um descongestionante nasal – ou anfetamina – um fármaco de uso abusivo) também causa hipertensão grave em pacientes que recebam IMAO; agentes de ação direta, como a norepinefrina (usada, por exemplo, juntamente com anestésicos locais; ver Capítulo 44) não são prejudiciais. A moclobemida, um inibidor específico da MAO-A, não causa a "reação ao queijo", provavelmente porque a tiramina ainda pode ser metabolizada pela MAO-B.

Relatam-se crises hipertensivas em pacientes que recebem ADT e IMAO simultaneamente. A provável explicação é que a inibição da recaptação da norepinefrina aumenta ainda mais a resposta cardiovascular à tiramina da dieta,

assim acentuando a “reação ao queijo”. Essa combinação de fármacos também pode produzir excitação e hiperatividade.

Os inibidores da monoamina oxidase podem interagir com a **petidina** (ver Capítulo 43), causando hiperpirexia intensa, com agitação, coma e hipotensão. O mecanismo é incerto, mas, provavelmente, é produzido um metabólito anômalo da petidina, em razão da inibição da desmetilação.

AGONISTAS DA MELATONINA

A **agomelatina** é um potente agonista dos receptores MT_1 e MT_2 (ver Capítulo 40) com atividade antagonista fraca para os receptores $5\text{-}HT_{2A,2B,2C}$ (potência quase 1.000 vezes mais baixa). Tem meia-vida biológica curta e não origina efeitos acessórios associados com outros fármacos antidepressivos. Usada para tratar a depressão grave, é normalmente tomada 1 vez/dia antes de dormir e pode funcionar por meio da correção de distúrbios do ritmo circadiano, frequentemente associados com a depressão. Existem registros de hepatotoxicidade em alguns pacientes, e não deve ser usada em pacientes com doença hepática.

CETAMINA

Pequenos ensaios clínicos sugerem que uma dose subanestésica única, intravenosa, de **cetamina** pode produzir uma diminuição rápida, mas de curta ação, nos sintomas depressivos que dura de poucas horas até 14 dias, sem o atraso de 3 a 4 semanas para o início de ação observado com outros fármacos antidepressivos (Malhi *et al.*, 2016). Embora não aprovada para uso nessa indicação, a cetamina parece aumentar o humor em pacientes que sofrem de depressão resistente a outras formas de terapia antidepressiva. Os ensaios clínicos da **escetamina** intranasal, o isômero S da cetamina, estão em curso, assim como estudos maiores e a longo prazo sobre a cetamina. O antagonista muscarínico **escopolamina** (Capítulo 14) também pode ter efeitos antidepressivos de início rápido, mas ensaios clínicos maiores são necessários para substanciar essa ideia.

A cetamina é um bloqueador não competitivo do canal NMDA (ver Capítulo 42), no entanto, a memantina, que também bloqueia os receptores NMDA, não mostrou ser um antidepressivo. Existe controvérsia em torno da questão sobre se o efeito antidepressivo putativo é produzido pela cetamina em si ou pelo seu metabólito, R,R-hidroxinorcetamina. A hidroxinorcetamina teria ainda a vantagem de, ao contrário da cetamina, não poder causar efeitos psicotomiméticos por ter baixa afinidade pelo receptor NMDA, sendo, portanto, pouco provável ser alvo de uso abusivo (ver Capítulo 50).

OUTRAS ABORDAGENS ANTIDEPRESSIVAS

O **metilfolato**, administrado como suplemento diário, pode ser eficaz em indivíduos depressivos que apresentam baixos níveis de folato.

O **estrógeno**, conhecido por melhorar o humor em mulheres durante a pré-menopausa, pode também ser útil para o tratamento da depressão pós-parto. Sua eficácia no tratamento de outras formas de depressão não está clara. Além das bem documentadas ações hormonais no organismo (ver Capítulo 36), também apresenta ações nos sistemas monoaminérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos cerebrais (ver Capítulos 39 e 40).

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) 

- Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina**, **isocarboxazida** (irreversíveis, de ação longa e não seletivos entre MAO-A e B) e **moclobemida** (reversível, de ação curta e seletiva para MAO-A)
- IMAO de ação longa:
  - Principais efeitos adversos: hipotensão postural (bloqueio simpático); efeitos atropínicos (como com os antidepressivos tricíclicos [ADT]); ganho de peso; estimulação do sistema nervoso central (SNC), causando agitação, insônia, hepatotoxicidade e neurotoxicidade (rara)
  - Superdosagem aguda causa estimulação do SNC, algumas vezes convulsões
  - "Reação ao queijo", ou seja, resposta hipertensiva intensa a alimentos contendo tiramina (p. ex., queijo, cerveja, vinho, carne de gamo, extratos de leveduras ou de soja). Tais reações podem ocorrer até 2 semanas após o tratamento ser interrompido
- A interação com outras aminas (p. ex., **efedrina**, em descongestionantes de venda livre, **clomipramina** e outros ADT) e alguns outros fármacos (p. ex., **petidina**) também é potencialmente letal
- A **moclobemida** é usada para depressão maior e fobia social. A "reação ao queijo" e outras interações medicamentosas são menos intensas e com duração mais curta que com os IMAO de longa duração
- Os IMAO são muito menos usados que outros antidepressivos em virtude de seus efeitos adversos e graves interações. São indicados para depressão mais grave em pacientes que não tenham respondido a outros fármacos.

Novos antidepressivos 

- **Agomelatina** é um agonista dos receptores de melatonina MT_1 e MT_2 que melhora o humor, provavelmente por melhorar os padrões do sono
- **Cetamina**, um bloqueador do canal do receptor NMDA, produz início rápido de efeitos antidepressivos em pacientes resistentes a outras terapias.

EFICБCIA CLHNICA DOS TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

A eficácia clínica global dos antidepressivos é geralmente aceita para a depressão grave, embora exista preocupação sobre o fato de que a evidência publicada nos ensaios clínicos pode ser enganadora, visto que muitos dos ensaios negativos não foram relatados. No entanto, 30 a 40% dos pacientes deprimidos não mostraram melhora, e os casos que mostraram podem ser apenas de melhora parcial, reforçando a necessidade de novos fármacos com novos mecanismos de ação. Falta evidência clara do benefício de fármacos antidepressivos atuais na depressão leve a moderada. A interpretação dos dados dos ensaios é complicada devido a uma elevada resposta placebo e a recuperação espontânea independente de qualquer tratamento. Os dados dos ensaios clínicos não sugerem que os fármacos em uso atualmente sejam diferentes quanto à eficácia. No entanto, a experiência clínica mostra que os pacientes individuais podem, por motivos desconhecidos, responder melhor a um fármaco do que a outro. As atuais diretrizes de tratamento recomendam procedimentos psicológicos com base na evidência como tratamentos de primeira linha na maior parte dos casos, antes do uso de fármacos antidepressivos.

■ Fatores farmacogenйticos

▼ A variação individual na resposta aos antidepressivos e a incidência de efeitos adversos pode se dever parcialmente a fatores genéticos (Crisafulli *et al.*, 2014). Dois fatores genéticos receberam particular atenção, designadamente:

- Polimorfismo dos genes do citocromo P450, em especial o *CYP2D6* e *CYP2C19*, que são responsáveis pela hidroxilação e desmetilação dos ADT e ISRS

- Polimorfismo dos genes dos transportadores da serotonina e da norepinefrina.

Até 10% dos caucasianos possuem um gene *CYP2D6* disfuncional e, consequentemente, podem ser suscetíveis a efeitos adversos dos antidepressivos e de vários outros fármacos (ver Capítulo 12) que são metabolizados por esta via. O efeito oposto, causado por duplicação do gene, é comum nas populações da Europa Oriental e do Leste da África, e podem ser responsáveis pela falta de eficácia clínica em alguns indivíduos. Existe alguma evidência que sugere que a resposta aos ISRS e IRSN está relacionada com o polimorfismo dos genes dos transportadores da serotonina e da norepinefrina.

Embora a avaliação do genótipo possa ser uma abordagem útil no futuro para individualizar a terapia antidepressiva, a sua realização prática ainda está longe.

■ SuicНdio e antidepressivos

▼ Os antidepressivos ISRS e IRSN podem elevar o risco de "ideação suicida" e aumentar a agressão em crianças, adolescentes e adultos jovens (Sharma *et al.*, 2016). A *ideação suicida* engloba pensamentos e planejamentos suicidas, bem como tentativas malsucedidas; o suicídio propriamente dito, embora uma das principais causas de morte em pessoas jovens, é muito mais raro do que a ideação suicida. O risco é menor em grupos de idade mais avançada. No entanto, o risco tem de ser pesado contra os efeitos benéficos desses fármacos, não apenas na depressão, mas também em ansiedade, pânico e transtornos obsessivo-compulsivos (ver Capítulo 45).

ANTIDEPRESSIVOS DO FUTURO

Está sendo realizado um esforço considerável no sentido de desenvolver fármacos que combinem uma série de efeitos farmacológicos que se pensa contribuírem no sentido de ações antidepressivas em uma entidade química (p. ex., fármacos inibidores da 5-HT, da recaptação de norepinefrina e dopamina, bem como tendo uma ou mais das seguintes propriedades: agonismo dos β_3-adrenérgicos, agonismo

ou antagonismo dos receptores D_2 de dopamina, agonismo ou agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A} e antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}).

Usos clínicos dos fármacos na depressão 

- A depressão leve, em geral, é mais bem tratada inicialmente com medidas que não envolvem fármacos (como terapia comportamental cognitiva), com os fármacos antidepressivos sendo utilizados somente se a resposta for fraca
- A utilização de fármacos antidepressivos é aconselhável para o tratamento de depressão moderada a grave
- A eficácia clínica dos fármacos antidepressivos é limitada e varia entre indivíduos. Os testes clínicos produziram resultados inconsistentes em virtude de resposta placebo e flutuações espontâneas nos níveis de depressão
- As diferentes classes de fármacos antidepressivos apresentam eficiência semelhante, porém apresentam efeitos adversos distintos
- O fármaco de escolha tem como base os aspectos do indivíduo, incluindo tratamento de doença concomitante, risco de suicídio e resposta prévia ao tratamento. Sendo o restante igual, prefere-se a utilização de ISRS, visto que apresentam melhor tolerância e são menos perigosos em casos de superdosagem
- Os fármacos antidepressivos demoram muitas semanas para que seus efeitos se iniciem; portanto, decisões relacionadas com a dosagem ou alteração do medicamento não devem ser precipitadas. A utilização de IMAO está restrita a especialistas
- Um regime eficaz deve continuar por pelo menos 2 anos
- Em situações urgentes, a opinião do especialista deve ser considerada em relação à possível utilização da terapia de eletroconvulsão
- Fármacos ansiolíticos (p. ex., benzodiazepínicos, ver Capítulo 45) ou antipsicóticos (Capítulo 47) são úteis como terapia adjunta em alguns pacientes.

O interesse no desenvolvimento de fármacos que atuam como antagonistas em diferentes subtipos do receptor de NMDA (ver Capítulo 39) foi estimulado por registros de que a cetamina alivia rapidamente a depressão. O objetivo é encontrar um fármaco sem os efeitos psicotomiméticos indesejados da cetamina.

Fármacos que atuam nestes e em outros novos alvos são discutidos em detalhes por Ionescu e Papakostas (2017).

TERAPIAS DE ESTIMULA3ГO CEREBRAL

Um grande número de técnicas de estimulação do cérebro está agora sendo utilizado ou desenvolvido para tratar a depressão. A estimulação pela luz brilhante tem sido proposta como tratamento dos transtornos afetivos sazonais. A técnica de estimulação cerebral mais estabelecida consiste em eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana repetitiva (TMS; do inglês, *transcranial magnetic stimulation*). Os tratamentos de estimulação cerebral são comumente utilizados como auxílio terapêutico de última escolha no caso de pacientes que não responderam ao tratamento com fármacos antidepressivos.

A ECT envolve estimulação por meio de eletrodos colocados em cada lado da cabeça, estando o paciente anestesiado superficialmente, paralisado com bloqueador neuromuscular de ação curta (p. ex., **suxametônio**; ver Capítulo 14) para evitar traumatismo físico, e ventilado artificialmente. Ensaios controlados têm mostrado que a ECT é pelo menos tão eficaz quanto os antidepressivos, variando as taxas de resposta entre 60 e 80%; parece ser tratamento eficaz para depressão suicida grave, além de apresentar a vantagem de produzir respostas rápidas. A principal desvantagem da ECT é que costuma causar confusão e perda de memória que duram dias ou semanas. A TMS administra estimulação elétrica sem anestesia ou convulsão e não causa dano cognitivo, mas estudos comparativos sugerem que a sua eficácia antidepressiva é inferior à da ECT convencional.

O efeito da ECT sobre animais de experimentação tem sido cuidadosamente analisado para se verificar a existência de indícios quanto ao modo de ação dos antidepressivos, mas os indícios que existem ainda são enigmáticos. A síntese e a recaptação de 5-HT ficam inalteradas, e a recaptação de norepinefrina aumenta um pouco (diferentemente do efeito dos ADT). A diminuição da responsividade dos receptores β-adrenérgicos, tanto a bioquímica quanto a comportamental, ocorre com ECT e administração de antidepressivos, mas alterações nas respostas mediadas pela 5-HT tendem a ir em direções opostas.

Existem relatos de que a estimulação cerebral profunda, que também vem sendo utilizada no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 41), na qual a estimulação é aplicada de forma específica às regiões cerebrais, por meio de eletrodos cirurgicamente implantados, é eficaz em pacientes que não respondem a outros tratamentos (Mayberg *et al.,* 2005). Não está clara a eficácia de outra técnica, a estimulação vagal, para a produção de benefícios duradouros na depressão.

TRATAMENTO COM FБRMACOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR

Vários fármacos são agora usados para controlar as oscilações de humor características do transtorno maníaco-depressivo (bipolar). Os principais fármacos são:

- **Lítio**
- Vários antiepilépticos, como **carbamazepina**, **valproato**, **lamotrigina**
- Alguns fármacos antipsicóticos, como, por exemplo, **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol, brexpiprazol**, **cariprazina**.

Quando utilizados para o tratamento de transtorno bipolar, o lítio e os agentes antiepilépticos são geralmente referidos como fármacos de *estabilização do humor*.

Outros agentes que podem apresentar algum efeito benéfico para o tratamento do transtorno bipolar são os benzodiazepínicos (para acalmar, induzir solonência e reduzir a ansiedade), **memantina**, **amantadina** e **cetamina**. A utilização de fármacos antidepressivos é controversa. É recomendada sua administração em conjunto com um agente antimania, pois, em alguns pacientes, esses fármacos podem induzir ou aumentar a mania.

Usados profilaticamente no transtorno bipolar, os fármacos impedem as oscilações de humor e, desse modo, podem reduzir as fases depressiva e maníaca da doença. São administrados durante longos períodos, e seus efeitos benéficos levam 3 a 4 semanas para se desenvolver. Administrados em crise aguda, são eficazes somente para reduzir a fase de mania, mas não a fase depressiva (embora o lítio, algumas vezes, seja usado como adjunto dos antidepressivos em casos graves de depressão unipolar).

LHTIO

O efeito psicotrópico do lítio foi descoberto em 1949 por Cade, que previu que os sais de urato deveriam impedir a indução pela uremia de um estado de hiperexcitabilidade em cobaias. Ele verificou que o urato de lítio produzia um efeito, rapidamente visto que se devia ao lítio, e não ao urato, e prosseguiu mostrando que o lítio produzia melhora rápida em um grupo de pacientes maníacos.

Os fármacos antiepilépticos atípicos (ver adiante) são igualmente eficazes em tratar a mania aguda; atuam mais rapidamente e são consideravelmente mais seguros, de modo que o uso clínico do lítio é confinado principalmente ao controle

profilático do transtorno maníaco-depressivo. A utilização do lítio vem declinando.[5] Seu uso é relativamente difícil, visto que necessita de monitoramento constante da concentração plasmática e existe potencial para problemas no caso de pacientes com lesão renal e de interações medicamentosas, como, por exemplo, com diuréticos (ver Capítulo 58). O lítio pode apresentar efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (ver Capítulo 41).

■ Efeitos farmacolygicos e mecanismo de a3ro

O lítio é clinicamente eficaz em concentração plasmática de 0,5 a 1 mmol/l, e acima de 1,5 mmol/l produz vários efeitos tóxicos, de modo que a janela terapêutica é estreita. Em indivíduos normais, 1 mmol/l de lítio no plasma não apresenta efeitos psicotrópicos apreciáveis. Produz, contudo, muitas alterações bioquímicas detectáveis, e ainda não está claro como elas podem estar relacionadas com o seu efeito terapêutico.

O lítio é um cátion monovalente que pode simular o papel do Na^+ em tecidos excitáveis, sendo capaz de permear os canais de Na^+ controlados por voltagem que são responsáveis pela geração de potenciais de ação (ver Capítulo 4). Não é, contudo, bombeado para fora pela Na^+/K^+-ATPase e, portanto, tende a acumular-se dentro de células excitáveis, levando à perda parcial do K^+ intracelular e à despolarização da célula.

Os efeitos bioquímicos do lítio são complexos e inibem muitas enzimas que participam das vias de transdução de sinais. Acredita-se que os seguintes efeitos bioquímicos sejam relevantes para suas ações terapêuticas:

- Inibição da inositol monofosfatase, que bloqueia a via fosfatidilinositol (PI) (ver Capítulo 3) no ponto em que o fosfato de inositol é hidrolisado a inositol livre, resultando em depleção de PI. Isso impede a formação de trisfosfato de inositol estimulada por agonistas por intermédio de vários receptores ligados ao PI e, portanto, bloqueia muitos efeitos mediados pelos receptores
- Inibição das isoformas de glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), possivelmente por competir com o magnésio por sua associação com essas quinases. As isoformas GSK3 fosforilam algumas enzimas-chave envolvidas nas vias que levam à apoptose e à formação de amiloide (Phiel e Klein, 2001). O lítio pode afetar também as isoformas GSK3 indiretamente por meio da interferência em sua

regulação por Akt, uma serina/treoninoquinase muito semelhante regulada por sinalização mediada por PI e arrestinas (ver Capítulo 3; Beaulieu *et al.,* 2009).

O lítio inibe a função da proteína G, reduzindo, assim, a ativação do canal de K^+ e a produção de cAMP induzida por hormônios. Também bloqueia outras respostas celulares (p. ex., a resposta das células tubulares renais ao hormônio antidiurético e da tireoide ao hormônio tireostimulante; Capítulos 30 e 35, respectivamente). Esse não é, contudo, um efeito acentuado no cérebro.

A seletividade celular do lítio parece depender de sua recaptação seletiva, refletindo a atividade dos canais de sódio em diferentes células. Isso poderia explicar sua ação relativamente seletiva no cérebro e no rim, embora muitos outros tecidos usem os mesmos segundos mensageiros. Mesmo com tais esclarecimentos, nossa ignorância sobre a natureza do transtorno subjacente às oscilações de humor no transtorno bipolar nos deixa tatear em busca de ligações entre os efeitos bioquímicos e profiláticos do lítio.

■ Aspectos farmacocinéticos e toxicidade

O lítio é administrado por via oral, como sal de carbonato, e é eliminado pelo rim. Cerca de metade de uma dose oral é eliminada em aproximadamente 12 horas – o restante, que presumivelmente representa o lítio captado pelas células, é eliminado durante as próximas 1 a 2 semanas. Essa fase muito lenta significa que, com dosagem regular, o lítio acumula-se lentamente durante 2 semanas ou mais, antes de o estado de equilíbrio ser alcançado. O limite terapêutico estreito para a concentração plasmática significa que o monitoramento da concentração no plasma é essencial. A depleção de Na^+ reduz a taxa de eliminação pelo aumento da reabsorção do lítio pelo túbulo proximal e, desse modo, aumenta a probabilidade de toxicidade. Os diuréticos que atuam distalmente ao túbulo proximal (ver Capítulo 30) também têm esse efeito, e a doença renal também predispõe à toxicidade pelo lítio.

Os principais efeitos tóxicos que podem ocorrer durante o tratamento são os seguintes:

- Náuseas, vômitos e diarreia
- Tremor
- Efeitos renais: poliúria (com sede resultante), decorrente de inibição da ação do hormônio antidiurético. Ao mesmo tempo, há certa

retenção de Na^+ associada ao aumento da secreção de aldosterona. Com o tratamento prolongado, pode ocorrer lesão tubular renal grave, tornando essencial monitorar a função renal regularmente em pacientes tratados com lítio

- Aumento de volume da tireoide, algumas vezes associado a hipotireoidismo
- Ganho de peso
- Perda de cabelo.

A toxicidade aguda pelo lítio resulta em vários efeitos neurológicos, evoluindo de confusão e comprometimento motor para coma, convulsões e morte, se a concentração plasmática chegar a 3 a 5 mmol/l.

FБRMACOS ANTIEPILЙPTICOS

Carbamazepina, **valproato** e **lamotrigina** (ver Capítulo 46) apresentam menos efeitos adversos que o lítio e mostraram-se eficazes para o tratamento de transtorno bipolar.

É assumido que os mecanismos de ação dos fármacos anticonvulsivantes em reduzir os transtornos bipolares estão relacionados com as suas atividades anticonvulsivantes. Enquanto cada fármaco apresenta múltiplas ações (ver Tabela 46.1), os fármacos antiepilépticos eficazes no tratamento do transtorno bipolar compartilham a propriedade de bloqueio dos canais de sódio, embora existam diferenças sutis na sua eficácia, nas várias fases do transtorno bipolar. O valproato e a carbamazepina são eficazes no tratamento de crises agudas de mania e para o tratamento a longo prazo dessa patologia, embora a carbamazepina possa não ser tão eficaz para o tratamento na fase depressiva. Algumas vezes, o valproato é administrado junto com outro fármaco como o lítio. A lamotrigina é eficaz na prevenção de recorrência tanto da mania quanto da depressão.

ANTIPSICYTICOS DE SEGUNDA GERAЗГO

Um número cada vez maior de fármacos antipsicóticos de segunda geração (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**, **cariprazina**, **brexipiprazol**, **asenapina**) (ver Capítulo 47) está provando ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Tais agentes têm propriedades antagonistas dos receptores D_2 da dopamina e $5\text{-}HT_{2A}$, bem como ações em outros receptores e transportadores de aminas que podem contribuir para a sua eficácia. Todos parecem ser eficazes contra a mania,

enquanto alguns também podem ser eficazes contra a depressão bipolar. Na depressão bipolar, eles são frequentemente usados em combinação com o lítio ou o valproato. A olanzapina é administrada em combinação com o antidepressivo fluoxetina. O haloperidol, um fármaco antipsicótico de primeira geração, é também por vezes usado para tratar depressão bipolar.

Tratamento do transtorno bipolar 

- **Lítio**, um íon inorgânico, administrado por via oral como carbonato de lítio
- O mecanismo de ação não é compreendido. As principais possibilidades bioquímicas são:
  - Interferência na formação de trisfosfato de inositol
  - Inibição de quinases
- Fármacos antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **valproato**, **lamotrigina**)
  - Melhor perfil de efeitos adversos e de segurança
- Fármacos antipsicóticos atípicos (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**) e também **haloperidol**.

Usos clínicos dos estabilizadores do humor 

- O **lítio** (como carbonato) é o principal fármaco. É usado:
  - Na profilaxia e no tratamento da *mania* e na profilaxia do *transtorno bipolar* ou *unipolar* (depressão maníaca ou depressão recorrente)
- Os pontos a observar incluem:
  - A janela terapêutica é estreita e a duração de ação é longa
  - Os efeitos tóxicos agudos incluem efeitos cerebelares, *diabetes insípido* nefrogênico (ver Capítulo 30) e insuficiência renal
  - A dose precisa ser ajustada de acordo com a concentração plasmática
  - A eliminação é através do rim e está reduzida pela reabsorção tubular proximal. Os diuréticos aumentam a atividade do mecanismo de reabsorção e, assim, podem precipitar a toxicidade pelo lítio
  - Ocorrem *distúrbios da tireoide* e leve *comprometimento cognitivo* durante o uso crônico
- São usados **valproato de carbamazepina** e **lamotrigina** (bloqueadores dos canais de sódio com ação antiepiléptica; ver Capítulo 46) para:
  - Profilaxia e tratamento de crises maníacas em pacientes com *transtorno bipolar*
  - Tratamento do *transtorno bipolar* (**valproato**, **lamotrigina**)
- **Olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol** (fármacos antipsicóticos atípicos) são usados principalmente no tratamento da *mania*.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Patogênese da doença depressiva

Harmer, C.J., Duman, R.S., Cowen, P.J., 2017. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. Lancet Psychiatry 4, 409–418. (*Revisa as várias teorias de como os fármacos antidepressivos produzem os seus efeitos*)

Ionescu, D.F., Papakostas, G.I., 2017. Experimental medication treatment approaches for depression. Transl. Psychiatry. 7, e1068. (*Descreve novos alvos para fármacos antidepressivos*)

Mullins, N., Lewis, C.M., 2017. Genetics of depression: progress at last. Curr. Psychiatry Rep. 19, 43. (*Descreve desenvolvimentos recentes na determinação das causas genéticas da*

depressão)

O'Leary, O.F., Cryan, J.F., 2013. Towards translational rodent models of depression. Cell Tissue Res. 354, 141–153. (*Descreve modelos animais atuais para a depressão*)

Soronen, P., Ollila, H.M., Antila, M., et al., 2010. Replication of GWAS of bipolar disorder: association of SNPs near *CDH7* with bipolar disorder and visual processing. Mol. Psychiatry 15, 4–6. (*Um grande estudo de potenciais influências genéticas na depressão*)

Willner, P., Belzung, C., 2015. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? Psychopharmacology (Berl) 232, 3473–3495. (*Discussão detalhada dos modelos animais da depressão*)

Fármacos antidepressivos

Cipriani, A., Santilli, C., Furukawa, T.A., et al., 2009. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst. Rev. (2), Art. No.: CD006532, doi:10.1002/14651858.CD006532.pub2.

Crisafulli, C., Drago, A., Calabro, M., et al., 2014. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: an update. Hospital Pharmacology 1, 33–51.

Jolly, K., Gammage, M.D., Cheng, K.K., Bradburn, P., Banting, M.V., Langman, M.J., 2009. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. Br. J. Clin. Pharmacol. 68, 743–751. (*Compara o risco de morte súbita em pacientes que recebem várias terapias antipsicóticas e antidepressivas*)

Malhi, G.S., Byrow, Y., Cassidy, F., et al., 2016. Ketamine: stimulating antidepressant treatment? Brit J. Psychiatry Open 2, e5–e9. (*Reúne as visões de um grande conjunto de peritos sobre a efetividade da cetamina como antidepressivo*)

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45, 651–660.

Racagni, G., Popoli, M., 2008. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. Dialogues Clin. Neurosci. 10, 385–400. (*Revisão abrangente das modificações em longo prazo no cérebro induzidas pelos antidepressivos que podem ser responsáveis pelo benefício terapêutico*)

Sharma, T., Guski, L.S., Freund, N., Gøtzsche, P.C., 2016. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. Brit. Med. J. 352, i65. (*Análise detalhada dos artigos publicados que conclui que os ISRS e IRSN podem induzir ideação suicida e agressão em pessoas jovens*)

Lítio

Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2009. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49, 327–347.

Phiel, C.J., Klein, P.S., 2001. Molecular targets of lithium action. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 789–813. (*Revisão de um tema que ainda é pouco compreendido*)

[1] Neurogênese (ver Capítulo 41) – a formação de novos neurônios a partir de precursores das células-tronco – ocorre em grau significativo no hipocampo do adulto e, possivelmente, em outras partes do encéfalo, contradizendo o antigo dogma de que ocorre somente durante o desenvolvimento do encéfalo.

[2] Os céticos podem pensar que esses mecanismos – nos quais glutamato, fatores neurotróficos, monoaminas e esteroides interagem todos para controlar a morte neuronal, a sobrevida e a plasticidade – estão sendo invocados de maneira tão entusiástica que seriam responsáveis por quase todos os distúrbios neurológicos e psiquiátricos em que se possa pensar, do acidente vascular encefálico à doença de Parkinson e à esquizofrenia. "Estamos deixando de perceber alguma coisa", podem pensar, "ou essas doenças todas são basicamente a mesma? Se assim for, por que seus efeitos são tão diferentes? Isso é apenas um 'trem da alegria' científico ou essa convergência de mecanismos aponta para alguns princípios fundamentais de organização neuronal?". Não temos as respostas, é claro, mas é um campo que vale a pena observar.

[3] Embora relativamente livre de efeitos adversos, a hiperforina ativa o citocromo P450, resultando em perda da eficácia (ver Capítulo 10), com sérias consequências, de muitos fármacos importantes, incluindo ciclosporina, contraceptivos orais, alguns fármacos anti-HIV e anticâncer, e anticoagulantes orais – partindo do princípio de que os fitoterápicos não são por natureza seguros, precisam ser utilizados com o mesmo nível de precaução como qualquer outro fármaco.

[4] Portanto, controversamente, os ISRS podem ser utilizados no tratamento de ejaculação precoce. A dapoxetina apresenta curta meia-vida plasmática e é tomada 1 a 3 horas antes da atividade sexual.

[5] O declínio do uso do lítio pode estar sendo influenciado pelo desequilíbrio da comercialização desse simples íon inorgânico em relação a outros agentes farmacológicos mais rentáveis.

Substâncias Psicoativas 49

CONSIDERA3XES GERAIS

Em seu sentido mais amplo, o termo “substância psicoativa” englobaria todas as substâncias que atuam no cérebro a fim de produzir mudanças em percepção, humor, estado de consciência e comportamento, incluindo, desta forma, medicamentos anestésicos, ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos, que são descritos em outras partes deste livro. Aqui descrevemos substâncias psicoativas que não são abordadas em detalhe em outras partes. Algumas dessas substâncias tiveram sua utilidade terapêutica comprovada no tratamento de transtornos comportamentais como transtorno de déficit de atenção com hiperatividade e narcolepsia. Para outras, o potencial clínico como intensificador da cognição deve ser comprovado.

Muitas das substâncias psicoativas descritas neste capítulo são usadas para alterar o humor e a percepção, ou para satisfazer dependências, e são substâncias de uso abusivo. Essa característica também é discutida nos Capítulos 50 e 59.

Mais informações sobre substâncias psicoativas podem ser encontradas em Miller (2015).

INTRODU3ГO

A tentativa de classificar as substâncias psicoativas de acordo com seus mecanismos de ação farmacológicos e seus efeitos comportamentais é uma tarefa desafiadora. Muitas das substâncias exercem mais de uma ação farmacológica importante; substâncias com atividade farmacológica aparentemente semelhante podem levar a diferentes experiências subjetivas (p. ex., anfetamina e MDMA), e, para uma mesma substância, a resposta comportamental pode variar de acordo com a dose (p. ex., o etanol leva à excitação em baixas doses, mas é depressor em doses mais altas). Para conveniência, aqui agrupamos as substâncias psicoativas em:

- Estimulantes psicomotores
- Psicodélicos
- Cetamina e fármacos relacionados
- Depressores
- Canabinoides sintéticos.

O século XXI viu uma explosão na disponibilidade de novas substâncias psicoativas (NSP). De modo geral, elas foram desenvolvidas para driblar restrições legais às substâncias mais estabelecidas (p. ex., anfetaminas, cocaína, MDMA e canabinoides) e por um tempo foram conhecidas como "ondas legais". Isso levou a mudanças na legislação do Reino Unido a fim de tornar qualquer NSP ilegal. As NSP estão aparecendo tão rapidamente – foram registradas mais de 600 entre 2008 e 2015 – que qualquer catálogo sobre elas provavelmente estaria desatualizado no momento em que sua compilação terminasse. Neste capítulo, concentramo-nos em substâncias psicoativas para as quais existe boa evidência de seus efeitos comportamentais e mecanismos de ação.

ESTIMULANTES PSICOMOTORES

A Tabela 49.1 lista os principais estimulantes psicomotores e seus mecanismos de ação e usos clínicos.

ANFETAMINAS[1]

A **DL-anfetamina**(*speed*), o seu dextroisômero ativo **dextroanfetamina** (*bolinha*), e a **metanfetamina**(*cristal* ou *ice*) apresentam propriedades químicas e farmacológicas muito semelhantes (Figura 49.1).

■ Efeitos farmacolygicos

As anfetaminas agem mediante liberação de monoaminas, principalmente a dopamina (DA) e a norepinefrina (NE), a partir de terminações nervosas no cérebro, e o fazem de diversas formas. Elas são substratos para os transportadores de captação de monoamina da membrana plasmática neuronal DAT e NET, mas não SERT (ver Capítulos 15, 16 e 40), agindo dessa maneira como inibidores competitivos, reduzindo a recaptação de DA e NE. Além disso, elas entram nos terminais nervosos por meio dos processos de recaptação ou por difusão e interagem com a bomba monoamina vesicular VMAT-2 para inibir a captação para dentro das vesículas sinápticas da DA e NE citoplasmáticas. As anfetaminas são captadas para dentro das vesículas de armazenamento pela VMAT-2 e deslocam as monoaminas endógenas das vesículas para dentro do citoplasma. Em altas concentrações, as anfetaminas podem inibir a monoamina oxidase, que sem elas degradaria as monoaminas citoplasmáticas, e os inibidores da monoamina oxidase (ver Capítulo 48) aumentam os efeitos da anfetamina. As monoaminas citoplasmáticas podem, então, ser transportadas para fora das terminações nervosas por intermédio dos transportadores DAT e NET da membrana plasmática trabalhando no sentido oposto, um processo que se pensa ser facilitado pela ligação da anfetamina a esses transportadores. Todos estes se juntam para aumentar a concentração extracelular de DA e NE nas imediações da sinapse (ver Capítulos 15 e 40).

Em animais, a administração prolongada resulta em degeneração das terminações nervosas que contêm monoaminas e, eventualmente, em morte celular. Esse efeito é observado com doses tóxicas e provavelmente deve-se ao acúmulo de metabólitos reativos dos compostos originais dentro das terminações nervosas. Em estudos de imagem de cérebros humanos, foi observada uma redução de DAT e receptores D_2 no cérebro de usuários de anfetamina. No entanto, não está claro se isso se deve à exposição prolongada à substância, levando a dano nervoso, ou se é uma patologia

subjacente que foi responsável pela procura do fármaco em primeira instância.

Tabela 49.1 Principais estimulantes psicomotores do sistema nervoso central.

Substâncias	Modo(s) de ação	Significado clínico	Notas
Anfetamina e compostos relacionados (p. ex., dexanfetamina, metanfetamina)	Liberação de DA e NE Inibição da captação de DA e NE	Dexanfetamina usada para tratar TDAH em crianças; de outra forma, uso clínico muito limitado Alguns usam para tratar narcolepsia	Risco de dependência, efeitos colaterais simpaticomiméticos e hipertensão pulmonar Mais importantes como substâncias de uso abusivo **Fenetilina** é um profármaco que é degradado para liberar tanto anfetamina quanto teofilina. É um fármaco de uso abusivo popular em países árabes
Metilfenidato	Inibição da captação de DA e NE	Usado para tratar TDAH em crianças	Estruturalmente relacionado com as anfetaminas (ver Figura 49.1) O **etilfenidato** tem ações semelhantes
Modafinila	Inibição da recaptação de DA	Pode ser útil para reduzir a fadiga e aumentar a cognição	—
Cocaína	Inibição da captação de DA, 5-HT e NE Anestésico local	Risco de dano fetal Ocasionalmente usada para anestesia nasofaríngea e oftalmológica (ver Capítulo 44)	Principal substância de uso abusivo
MDMA (*ecstasy*)	Libera 5-HT e inibe a captação	Pode ter potencial no tratamento do transtorno do	Outras substâncias relacionadas são **3,4-metilenodioxianfetamina** (MDA), **4-bromo-2,5-**

		estresse pós-traumático	**dimetoxifenetilamina** (2CB) e **4-metiltioanfetamina** (4-MTA)
Parametoxianfetamina (PMA)	Libera 5-HT e bloqueia a captação	—	Frequentemente adicionada a, ou vendida como MDMA, a **parametoximetanfetamina** (PMMA) é semelhante, mas menos potente
Metilona	Inibe a captação de NE, DA e 5-HT	—	Derivado da catinona contendo o anel dioxi da MDMA **Etilona** e **butilona** são semelhantes
Derivados do benzofurano	Libera 5-HT e NE e inibe a captação	—	Tem propriedades semelhantes às de MDMA e anfetamina Exemplos incluem **1-(benzofurano-5-il)-propano-2-amina** (5APB) e **1-(benzofurano-6-il)-propano-2-amina** (6APB)
Mefedrona	Inibição da captação de DA e 5-HT	—	Substância de uso abusivo Derivada da catinona **Metedrona** e **mexedrona** são semelhantes
Benzilpiperazina (BZP)	Inibição da captação de DA, NE e 5-HT Agonista α_2-adrenorreceptor, agonista 5-HT_{2A}	—	Substância de uso abusivo
Metilxantinas (p. ex., cafeína, teofilina)	Inibição da fosfodiesterase Antagonismo dos receptores da adenosina A_2	Teofilina usada por ação nos músculos cardíaco e brônquico (ver Capítulos 22 e 29)	Cafeína é um constituinte de bebidas e tônicos. Também está disponível na forma de comprimidos
Nicotina	Estimula e	—	—

	dessensibiliza os receptores nicotínicos (ver Capítulos 14 e 40)		
Arecolina	Agonista muscarínico	—	Estimulante leve presente na noz de betel (noz-de-areca). O uso é disseminado em Índia, Tailândia, Indonésia e outros países asiáticos

TDAH, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade; *DA*, dopamina; *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *NE*, norepinefrina.

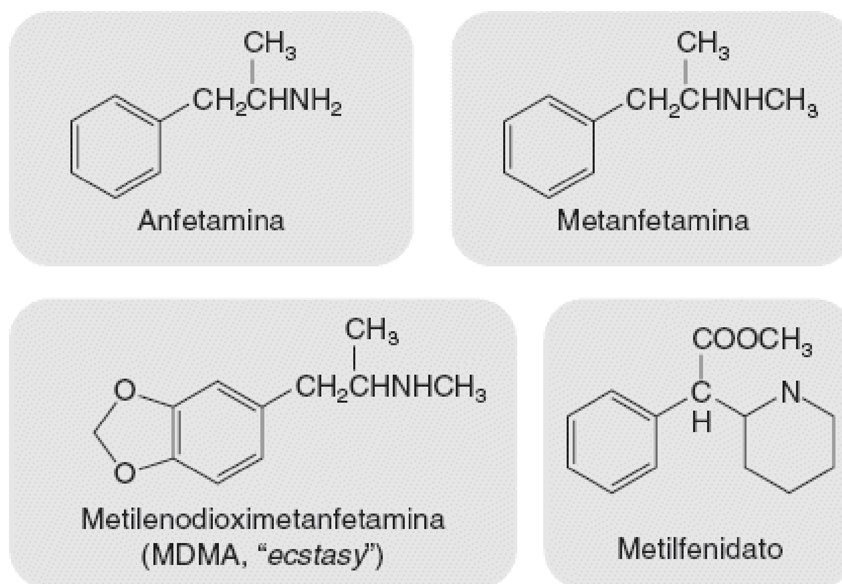


Figura 49.1 Estruturas de anfetamina, MDMA e substâncias relacionadas.

Os principais efeitos centrais das substâncias semelhantes à anfetamina são:

- Estimulação locomotora
- Euforia e excitação
- Insônia

- Aumento da energia
- Anorexia
- Efeitos psicológicos a longo prazo: sintomas psicóticos, ansiedade, depressão e alteração cognitiva.

Além disso, as anfetaminas têm ações simpaticomiméticas periféricas (ver Capítulo 15), produzindo aumento da pressão arterial e inibição da motilidade gastrintestinal.

Em seres humanos, as anfetaminas causam euforia; isso pode ser tão intenso com a injeção intravenosa que é descrito como "orgástico". Ratos rapidamente aprendem a puxar uma alavanca para obter uma dose de anfetamina – um indício de que a substância é gratificante. Os seres humanos se tornam confiantes, hiperativos e tagarelas, e diz-se que o desejo sexual fica mais intenso. A fadiga, tanto física quanto mental, fica reduzida. As anfetaminas (e fármacos semelhantes, como **dexfenfluramina** e **sibutramina**) causam anorexia acentuada, mas com a administração continuada, esse efeito desaparece e a ingestão de comida retorna ao normal. Como tal, já não são usadas clinicamente para perda de peso (ver Capítulo 33). São ineficazes para produzir perda de peso sustentada, e seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) e cardiovasculares são prejudiciais.

Os efeitos colaterais das anfetaminas incluem sentimentos de ansiedade, irritabilidade e desassossego. Doses altas podem induzir pânico e paranoia.

Os efeitos locomotores e gratificantes da anfetamina devem-se principalmente à liberação de DA, em vez de NE, uma vez que tanto a destruição do núcleo *accumbens* que contém DA (ver Capítulo 40) quanto a administração de antagonistas do receptor D_2 (ver Capítulo 47) inibem essas respostas, que estão ausentes em ratos geneticamente modificados para não possuírem DAT.

■ Uso crфnico, tolerвncia e dependкncia

Se as anfetaminas forem usadas repetidamente ao longo de alguns dias, pode desenvolver-se um estado de "psicose por anfetamina", semelhante a uma crise aguda de esquizofrenia (ver Capítulo 47), com alucinações, paranoia e comportamento agressivo. Ao mesmo tempo, pode suceder-se o desenvolvimento de comportamento repetitivo estereotipado. A semelhança

dessa condição com a esquizofrenia e a eficácia de fármacos antipsicóticos para o seu controle é consistente com a teoria da DA para a esquizofrenia (ver Capítulo 47).

A tolerância desenvolve-se rapidamente para os efeitos eufóricos e anoréxicos das anfetaminas, porém mais lentamente para os outros efeitos. A tolerância ocorre presumivelmente devido à depleção de DA nas terminações nervosas.

A dependência psicológica às anfetaminas, uma consequência da memória insistente da euforia, é bastante intensa (ver Capítulo 50). Quando o consumo da substância é interrompido, em geral há um período de sono profundo e, ao acordar, o sujeito sente-se letárgico, deprimido, ansioso, irritado (algumas vezes até mesmo suicida) e faminto. Esses efeitos posteriores podem ser o resultado da depleção dos estoques normais de DA e NE. Estima-se que cerca de 10 a 15% dos usuários evoluam para dependência completa, sendo o padrão usual o aumento da dose com o desenvolvimento de tolerância, e depois ocorrem consumos excessivos descontrolados, nos quais o usuário utiliza a substância repetidamente ao longo de um ou mais dias, permanecendo continuamente intoxicado. Nessas situações de consumo excessivo, doses altas podem ser utilizadas, com alto risco de toxicidade, e a demanda pela substância afasta todos os outros pensamentos.

Devido ao acesso ilimitado à anfetamina, animais de laboratório usam quantidades tão grandes que morrem devido aos efeitos cardiovasculares em alguns dias. Quando oferecidas quantidades limitadas, eles também desenvolvem um padrão de dependência que inclui situações de consumo excessivo.

■ Aspectos farmacocinéticos

As anfetaminas são prontamente absorvidas do trato gastrintestinal; no entanto, para aumentar a intensidade do uso, elas podem ser inaladas ou injetadas. Na forma de cristais, a base livre da metanfetamina pode ser acendida e fumada de forma semelhante ao *crack* (p. 627). As anfetaminas atravessam livremente a barreira hematencefálica e o fazem mais facilmente do que outras aminas simpatomiméticas com ação indireta como a **efedrina** ou **tiramina** (ver Capítulo 15), o que provavelmente explica o porquê de

produzirem efeitos centrais mais marcantes que estas substâncias. As anfetaminas são excretadas inalteradas principalmente na urina, e a taxa de excreção aumenta quando a urina fica mais ácida (ver Figura 10.6).

METILFENIDATO

Metilfenidato(*Ritalina*®) inibe os transportadores NET e DAT na membrana plasmática neuronal. Diferentemente das anfetaminas, o metilfenidato não é um substrato para esses transportadores e, assim, não entra nos terminais nervosos para facilitar a liberação de NE e DA (Heal *et al.*, 2009). Ainda assim, produz uma elevação profunda e sustentada de NE e DA extracelular.

O metilfenidato é ativo por via oral, sendo absorvido a partir do intestino, mas sofre metabolismo pré-sistêmico de tal forma que somente cerca de 20% entram na circulação sistêmica. A absorção é lenta após administração oral – $T_{máx}$ cerca de 2 horas – o que pode limitar a intensidade de qualquer resposta eufórica ao fármaco. É metabolizado pela carboxilesterase e tem meia-vida de aproximadamente 2 a 4 horas. É usado terapeuticamente para o tratamento de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH; p. 626) e também pode ter efeitos de intensificação da cognição (p. 633).

Anfetaminas 

- Os principais efeitos são:
  - Aumento da atividade motora
  - Euforia e excitação
  - Insônia –Anorexia
  - Com administração prolongada, comportamento estereotipado e psicótico
- Os efeitos devem-se principalmente à liberação de catecolaminas, em especial DA e NE
- O efeito estimulante dura algumas horas e é seguido de depressão e ansiedade
- A tolerância com relação aos efeitos estimulantes desenvolve-se rapidamente, porém os efeitos periféricos simpaticomiméticos podem persistir
- As anfetaminas induzem forte dependência psicológica
- A psicose por anfetamina, que é bastante semelhante à esquizofrenia, pode se desenvolver após o uso prolongado
- As anfetaminas podem ser úteis no tratamento de narcolepsia e, também (paradoxalmente), para controlar crianças hipercinéticas. Elas não são mais prescritas como inibidores do apetite
- Sua principal importância é no uso abusivo.

MODAFINILA

Modafinila é o principal metabólito do **adrafinila**, um fármaco que foi introduzido como tratamento para narcolepsia nos anos 1980. A modafinila tem estado disponível desde 1994 como um fármaco por si própria. Inibe a recaptação de DA ao ligar-se ao DAT, porém com baixa potência. No cérebro humano, a modafinila bloqueia o DAT e aumenta os níveis extracelulares de DA em núcleo caudado, putame e núcleo *accumbens*. Também produz uma variedade de outros efeitos, incluindo ativação de α_1-adrenorreceptor, aumento da liberação de 5-hidroxitriptamina (5-HT), glutamato e histamina, e inibição da liberação de GABA, assim como

otimização do acoplamento eletrônico entre neurônios. A contribuição de cada ação para os efeitos comportamentais de modafinila ainda está por esclarecer. Modafinila melhora alguns aspectos do desempenho cognitivo (p. 633), ganhando popularidade como substância relacionada ao "estilo de vida" (ver Capítulo 59).

Apresenta boa absorção a partir do intestino, é metabolizada no fígado e tem meia-vida de 10 a 14 horas. Apesar de ser conhecida por "melhorar o humor", há pouca evidência de que produza níveis significativos de euforia quando administrada por via oral, mas os comprimidos podem ser esmagados e cheirados para se obter efeito mais rápido. Modafinila é muito insolúvel para que a injeção intravenosa seja prática.

Uso clнnico de estimulantes

Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)

O principal uso das anfetaminas e do metilfenidato é no tratamento de TDAH, uma condição comum e cada vez mais diagnosticada, estimando-se que ocorra em até 9% das crianças cuja hiperatividade e capacidade de atenção limitada prejudiquem sua educação e desenvolvimento social. A eficácia do tratamento medicamentoso (p. ex., com metilfenidato) tem sido confirmada em ensaios controlados, mas existe preocupação em relação a possíveis efeitos adversos a longo prazo, uma vez que o tratamento algumas vezes continua até a adolescência ou depois disso. O tratamento medicamentoso deve fazer parte de um programa que inclua intervenção psicológica, caso disponível, e ser iniciado após o diagnóstico ter sido feito por um especialista. Acredita-se que as alterações das vias da NE e DA no córtex frontal e nos núcleos da base sejam o fundamento da sintomatologia do TDAH, mas ainda há controvérsia sobre a importância relativa de cada monoamina e das regiões cerebrais específicas envolvidas nas ações dos fármacos usados para aliviar os sintomas do TDAH.

Formulações de liberação lenta de anfetamina e metilfenidato têm sido desenvolvidas para proporcionar concentrações mais estáveis do fármaco, mais baixas que as necessárias para produzir euforia. A D-anfetamina conjugada à lisina (**lisdexanfetamina**) é um profármaco inativo que é clivado enzimaticamente para liberar D-anfetamina após administração oral,

resultando em um início de ação mais lento e um provável potencial de uso abusivo reduzido.

▼ Outros tratamentos medicamentosos para o TDAH incluem o inibidor de recaptação de NE **atomoxetina** (ver Capítulo 48) e agonistas do α_2-adrenorreceptor como **clonidina** e **guanfacina**. O inibidor de recaptação de monoamina modafinila não está aprovado para uso pediátrico, mas pode ser eficaz no TDAH do adulto, a exemplo da **bupropiona**. A **melatonina** (ver Capítulo 40) melhora os padrões de sono nos que sofrem de TDAH. A farmacologia dos fármacos usados para o tratamento do TDAH foi revisada por Heal *et al.* (2009).

Narcolepsia

Este é um transtorno do sono raro e debilitante, em que o paciente adormece de maneira súbita e imprevisível em intervalos frequentes durante o dia, ao mesmo tempo que sofre insônia noturna. A anfetamina é útil, mas não totalmente efetiva. A modafinila também é eficaz na redução dos ataques. A narcolepsia é geralmente acompanhada de *cataplexia* (aparecimento abrupto de paralisia de extensão variável, em geral desencadeada por emoção, algumas vezes com uma postura "congelada"). Na maior parte das vezes, o tratamento é feito com **fluoxetina**, um inibidor seletivo da recaptação de 5-HT, ou **venlafaxina,** um inibidor da recaptação de 5-HT e NE (ver Capítulo 48). O **oxibato de sódio**, o sal de sódio do γ-hidroxibutirato (também conhecido como GHB e frequentemente de uso abusivo, ver Capítulo 39), é um depressor do SNC que, paradoxalmente, é usado para prevenir a cataplexia.

Usos clínicos dos estimulantes do SNC 

- Os estimulantes do sistema nervoso central (SNC) apresentam poucas indicações terapêuticas legítimas. Em geral, são iniciados por especialistas, quando apropriado
- Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH): metilfenidato, atomoxetina (ver Capítulo 48). Dexanfetamina é uma alternativa em crianças que não respondem
- Narcolepsia: modafinila para a sonolência excessiva; oxibato para reduzir a cataplexia (que pode estar associada à narcolepsia)
- Apneia da prematuridade: alcaloides da xantina (sob supervisão de especialista em hospital) são eficazes; cafeína é preferível à teofilina.

COCAHNA

A **cocaína** é encontrada nas folhas do arbusto de coca sul-americano. Estas folhas são usadas pelas suas propriedades estimulantes pelos nativos da América do Sul, particularmente por aqueles das regiões montanhosas, que as usam para reduzir a fadiga durante o trabalho em altitudes elevadas.

Um significado místico importante foi associado aos poderes da cocaína em energizar o espírito humano debilitado, e Freud a testou exaustivamente em seus pacientes e sua família, publicando uma monografia influente em 1884, defendendo o seu uso como psicoestimulante.[2] Um colega oftalmologista de Freud, Köller, obteve suprimentos da susbtância e descobriu a sua ação como anestésico local (ver Capítulo 44), mas não foi provado que os efeitos psicoestimulantes da cocaína fossem clinicamente úteis. Por outro lado, estes o tornaram uma substância de uso abusivo generalizado em países do ocidente. Os mecanismos e tratamento do uso abusivo de cocaína são discutidos no Capítulo 50.

■ Efeitos farmacolygicos

A cocaína liga-se aos transportadores NET, DAT e SERT e os inibe (ver Capítulos 15, 16 e 40), produzindo, assim, um efeito psicomotor estimulante e aumentando os efeitos periféricos da atividade nervosa simpática.

Em seres humanos, a cocaína produz euforia, tagarelice, aumento da atividade motora e magnificação do prazer. Os usuários sentem-se alertas, energizados e fisicamente fortes, e acreditam que apresentam melhores capacidades mentais. Seus efeitos lembram aqueles das anfetaminas, apesar de ter menor tendência para produzir comportamento estereotipado, delírios, alucinações e paranoia. Evidências de camundongos nocaute transgênicos indicam que os efeitos eufóricos da cocaína envolvem a inibição da recaptação da DA e de 5-HT. As ações simpaticomiméticas periféricas levam a taquicardia, vasoconstrição e aumento na pressão arterial. A temperatura corporal pode aumentar por conta do aumento da atividade motora associada à redução da perda de calor. Com doses excessivas, podem ocorrer tremores e convulsões, seguidos de depressão respiratória e vasomotora.

Animais de laboratório rapidamente aprendem a pressionar a alavanca para a autoadministração de cocaína e consumirão quantidades tóxicas do fármaco se o acesso não for limitado. Em camundongos transgênicos que não contêm o receptor D_2, a exacerbação dos efeitos locomotores da cocaína é reduzida mas, surpreendentemente, a autoadministração de cocaína está aumentada, ao contrário do que é encontrado com outros fármacos autoadministrados como o etanol e a morfina.

■ Uso crφnico, dependкncia e tolerвncia

Sem dúvida, a cocaína causa forte dependência psicológica (ver Capítulo 50), mas existe uma polêmica sobre se o uso continuado induz tolerância e dependência física. Os usuários podem aumentar a ingestão da substância, mas isso pode refletir o desejo por um efeito aumentado e não o desenvolvimento de tolerância. Em animais de laboratório, pode ser observada sensibilização (o oposto de tolerância), mas a relevância disso para a situação em seres humanos é incerta. A cocaína não produz uma síndrome de abstinência óbvia, mas podem ocorrer depressão, disforia e fadiga após o efeito estimulante inicial. A cocaína induz dependência psicológica, em que os usuários anseiam pelos efeitos eufóricos e estimulantes da substância. Os mecanismos celulares responsáveis pela

fissura e as abordagens farmacológicas para reduzi-la são discutidos no Capítulo 50. O padrão de dependência a partir do uso eventual por meio do aumento da dose até o uso excessivo é semelhante ao visto com as anfetaminas.

■ Aspectos farmacocinéticos

A cocaína é prontamente absorvida por diversas vias. Por muitos anos, estoques ilícitos eram compostos pelo sal cloridrato, que poderia ser usado por inalação nasal ou intravenosamente. Esta última produz euforia imediata e intensa, enquanto a inalação nasal produz uma sensação menos dramática e também tende a causar atrofia e necrose da mucosa nasal e do septo.

O uso de cocaína aumentou drasticamente quando a forma de base livre (*crack*) se tornou disponível como uma droga ilícita de rua. Quando uma solução aquosa de cloridrato de cocaína é aquecida com bicarbonato de sódio, são produzidos cocaína de base livre, água, CO_2 e NaCl. A cocaína conjugada é insolúvel em água, precipita para fora e pode, então, ser transformada em "pedras" de *crack*. A cocaína conjugada vaporiza por volta de 90°C, muito abaixo do ponto de derretimento do cloridrato de cocaína (190°C), que queima e não vaporiza. Por isso, o *crack* pode ser fumado, com o conjugado descarregado sendo rapidamente absorvido ao longo da grande área de superfície dos alvéolos, originando maior efeito no SNC do que o obtido ao inalar cocaína. Sem dúvida, o efeito é quase tão rápido quanto o da administração intravenosa. As consequências sociais, econômicas e até mesmo políticas desta pequena mudança na formulação são de longo alcance.

A duração de cerca de 30 minutos do seu efeito estimulante é muito mais curta do que a da anfetamina. É rapidamente metabolizada pelo fígado. Usuários de heroína podem injetar cocaína e heroína intravenosas ao mesmo tempo (conhecido como *speedball* ou *cocktail*) para obter o efeito rápido da cocaína antes que o efeito prolongado da heroína apareça.

Um metabólito da cocaína deposita-se no cabelo, e a análise do seu conteúdo ao longo do fio de cabelo permite o monitoramento do padrão de consumo de cocaína, uma técnica que revelou incidência muito maior de uso de cocaína do que o que era relatado voluntariamente. A exposição à cocaína *in utero* pode ser estimada pela análise do cabelo dos recém-nascidos.

A cocaína ainda é, por vezes, usada topicamente como anestésico local, principalmente em cirurgia oftalmológica e pequenas cirurgias do nariz e garganta, em que a sua ação de vasoconstrição local é vantajosa, mas não apresenta outros usos clínicos.

■ Efeitos adversos

Efeitos tóxicos ocorrem com frequência em quem faz uso abusivo de cocaína. Os principais perigos agudos são eventos cardiovasculares graves (arritmias cardíacas, dissecção aórtica e infarto ou hemorragia do miocárdio ou cerebral). Dano miocárdico progressivo pode levar à insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de histórico de efeitos cardíacos agudos.

A cocaína pode prejudicar gravemente o desenvolvimento cerebral *in utero*. O tamanho do cérebro fica significativamente reduzido em bebês expostos à cocaína durante a gravidez, e há aumento de malformações neurológicas e dos membros. A incidência de lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas e a de morte súbita infantil também é maior em bebês expostos à cocaína. A interpretação dos dados é difícil porque muitas consumidoras abusivas de cocaína também fazem uso de outras drogas ilícitas que podem afetar o desenvolvimento fetal, mas é provável que a cocaína seja altamente prejudicial.

A dependência, o principal efeito adverso psicológico das anfetaminas e da cocaína, tem efeitos potencialmente graves na qualidade de vida (ver Capítulo 50).

Cocaína 

- A **cocaína** age inibindo a recaptação de catecolaminas (especialmente a DA) pelos terminais nervosos
- Os efeitos comportamentais da cocaína são muito semelhantes aos das anfetaminas, apesar de efeitos psicotomiméticos serem mais raros. A duração do efeito é mais curta
- A **cocaína** usada durante a gravidez prejudica o desenvolvimento fetal e pode produzir malformações fetais
- A **cocaína** produz forte dependência psicológica.

MDMA

MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina, *ecstasy* ou "*molly*") e substâncias relacionadas são amplamente usados em festas *raves* por conta dos sentimentos de empatia e euforia e perda de inibição, exacerbação das sensações e impulso de energia que elas produzem. São algumas vezes chamadas de "empatógenos" ou "entactógenos". Também apresentam efeitos alucinógenos leves. Exemplos comuns estão listados na Tabela 49.1. A MDMA está na fase III de ensaios clínicos, em conjunto com a psicoterapia, para o tratamento do transtorno do estresse pós-traumático.

■ Efeitos farmacolygicos

Apesar de ser um derivado da anfetamina (ver Figura 49.1), a MDMA afeta a função da monoamina de forma diferente das anfetaminas. Inibe os transportadores de monoaminas, principalmente o transportador 5-HT, e também libera 5-HT, sendo o efeito final um grande aumento na 5-HT livre em certas regiões cerebrais, seguido de depleção. Mudanças semelhantes, porém menores, ocorrem em relação à liberação de DA e NE. De forma simplista, os efeitos na função da 5-HT determinam os efeitos psicotomiméticos, enquanto as alterações na DA e NE são responsáveis pela euforia inicial e posterior rebote de disforia. A MDMA não induz

dependência psicológica ou física, mas o seu uso é acompanhado de vários riscos. Pode ocorrer o consumo não intencional de altas doses se as pílulas tiverem um conteúdo maior do que o esperado de MDMA, ou quando a MDMA é consumida em forma em pó. Além disso, os comprimidos ou pós ilícitos de MDMA podem ser contaminados ou completamente substituídos por ***para***metoxianfetamina (PMA), um agente psicoativo mais perigoso.

Os efeitos adversos comuns da ingestão de MDMA são:

- Hipertermia aguda (Figura 49.2), resultando em dano ao músculo esquelético e consequente insuficiência renal. Ainda não está claro como a hipertermia é produzida em seres humanos. Pode ser mediada centralmente pela liberação de 5-HT, DA e NE, agindo em vários receptores para essas monoaminas (Docherty e Green, 2010). Também poderia refletir uma ação da MDMA na função da mitocôndria. É exacerbada por dança vigorosa e temperatura ambiente alta, e alguns indivíduos podem ser particularmente suscetíveis a esse perigo
- Excesso de ingestão e retenção de água. Os usuários podem consumir grandes quantidades de água como resultado do aumento da atividade física e por sentirem calor. Além disso, a MDMA causa secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ver Capítulo 34). Isso pode levar a hiper-hidratação e hiponatremia (“intoxicação por água”). Os sintomas incluem tontura e desorientação, levando ao colapso até o coma
- Insuficiência cardíaca em indivíduos com uma doença cardíaca não diagnosticada.

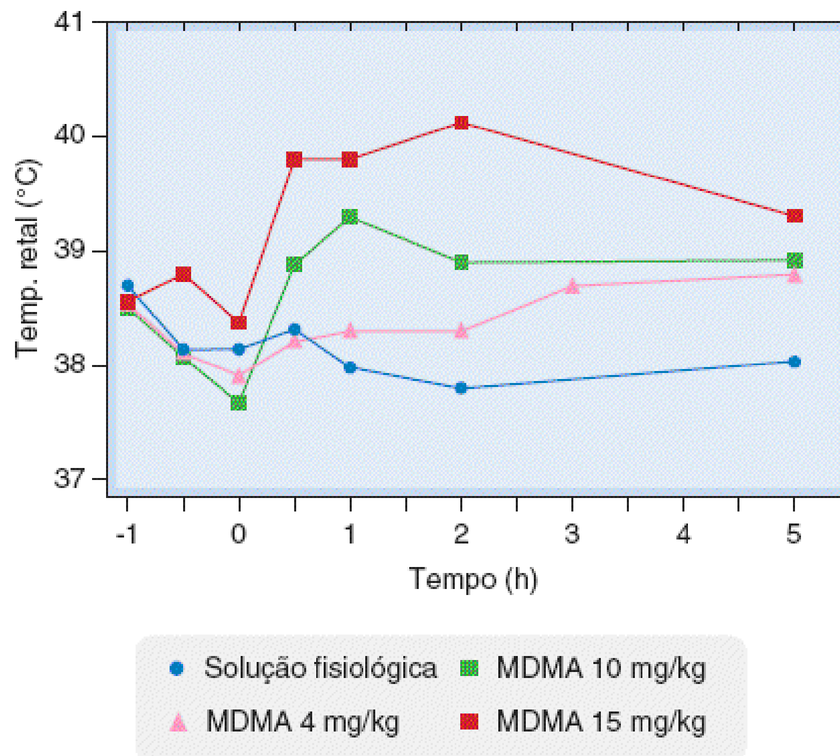


Figura 49.2 **Uma única injeção de MDMA causa aumento na temperatura corporal em ratos, de acordo com a dose.** Substância administrada no momento zero. (Reproduzida, com autorização, de Green *et al.*, 2004. Eur. J. Pharmacol. 500, 3-13.)

Os efeitos tardios da MDMA persistem por alguns dias e englobam depressão, ansiedade, irritabilidade e maior agressividade – a "tristeza do meio da semana". Também há evidência de efeitos deletérios a longo prazo na memória e função cognitiva em usuários pesados de MDMA. Em estudos animais, a MDMA pode causar degeneração dos neurônios 5-HT e DA, mas não está claro se isso ocorre em seres humanos (Green *et al.*, 2012).

MDMA (*ecstasy*) 

- **MDMA** é um análogo da anfetamina que tem efeitos psicoestimulantes potentes, assim como efeitos psicotomiméticos leves
- **MDMA** inibe os transportadores monoamina, principalmente o transportador 5-hidroxitriptamina (5-HT), e libera 5-HT
- **MDMA** pode causar reação de hipertermia aguda, assim como hiper-hidratacao e hiponatremia, algumas vezes fatal
- **MDMA** não causa dependência física

CATINONAS

Catinona e **catina** são os ingredientes ativos na planta *Catha edulis* (*khat*). É comum mastigar as folhas em partes da África, como Etiópia e Somália, e o seu uso está se difundindo entre populações de imigrantes em países ocidentais.

Derivados sintéticos da catinona tornaram-se drogas ilícitas populares de rua por produzirem a sensação de melhora do humor e da função mental. A **mefedrona** aumenta os níveis extracelulares tanto de DA quanto de 5-HT, possivelmente por meio da inibição da recaptação e do aumento da liberação.

METILXANTINAS

Diversas bebidas, particularmente chá, café e chocolate, contêm metilxantinas, as quais são responsáveis pelos seus efeitos estimulantes centrais leves. Os principais compostos responsáveis são a **cafeína** e a **teofilina**. As nozes da planta cola também contêm cafeína, que está presente em refrigerantes com sabor cola. No entanto, de longe, as fontes mais importantes são o café e o chá, que podem ser responsáveis por mais de 90% do consumo de cafeína. Mais informações sobre a farmacologia e a toxicologia da cafeína são apresentadas por Fredholm *et al.* (1999).

■ Efeitos farmacolygicos

As metilxantinas apresentam as seguintes principais atividades farmacológicas:

- Estímulo do SNC
- Diurese leve, clinicamente insignificante
- Estimulação do músculo cardíaco (ver Capítulo 22)
- Relaxamento do músculo liso, especialmente o músculo brônquico (ver Capítulo 29).

Os dois últimos efeitos lembram aqueles da estimulação do β-adrenorreceptor (ver Capítulos 15, 22 e 29). Acredita-se que seja porque as metilxantinas (em especial, **teofilina**) inibem a fosfodiesterase, a qual é responsável pelo metabolismo intracelular de cAMP (ver Capítulo 3). Elas, então, aumentam o cAMP intracelular e produzem efeitos semelhantes aos dos mediadores que estimulam a adenilato ciclase. As metilxantinas também antagonizam muitos dos efeitos da adenosina, agindo nos receptores A_1 e A_2 (ver Capítulo 17). Camundongos transgênicos que não contêm receptores A_2 são anormalmente ativos e agressivos, e não demonstram aumento da atividade motora em resposta à cafeína, sugerindo que o antagonismo aos receptores A_2 é, no mínimo, parcialmente responsável pela sua atividade estimulante do SNC. A cafeína também sensibiliza receptores rianodina (ver Capítulo 4), mas esse efeito ocorre em maiores concentrações (> 10 mmol/l) do que aquelas alcançadas pela ingestão recreativa de cafeína. A concentração de cafeína alcançada no plasma e no cérebro depois de duas ou três xícaras de café forte – cerca de 100 μmol/l – é suficiente para produzir um bloqueio importante do receptor de adenosina e um grau leve de inibição da fosfodiesterase. O bloqueio do receptor de adenosina provavelmente causa o efeito diurético ao reduzir a reabsorção tubular proximal de sódio.

A cafeína e a teofilina têm efeitos estimulantes no SNC bastante semelhantes. Seres humanos apresentam redução da fadiga, com aumento da concentração e melhor fluxo de pensamento. Isso é confirmado por meio de estudos objetivos, que demonstraram que a cafeína reduz o tempo de reação e produz aumento na velocidade na qual cálculos simples podem ser realizados (apesar de não haver muita melhora na precisão). O desempenho

em tarefas motoras, como digitação e simulação de direção, também melhora, particularmente em sujeitos cansados. Tarefas mentais, como aprendizado de sílabas, testes de associação e daí por diante, também são facilitadas com doses moderadas (até 200 mg de cafeína, ou cerca de duas xícaras de café), mas prejudicadas com doses mais altas. A insônia é comum. Em comparação com as anfetaminas, as metilxantinas produzem menos estímulo locomotor e não induzem euforia, padrões de comportamento estereotipado ou estado psicótico, mas os seus efeitos na fadiga e na função mental são semelhantes.

Há desenvolvimento de tolerância e habituação em pequena escala, mas muito menos do que com anfetaminas; os efeitos de abstinência são modestos, mas podem causar problemas.[3] A cafeína não é autoadministrada por animais e não pode ser classificada como uma substância que cause dependência.

■ Uso clínico e efeitos adversos

Existem poucos usos clínicos para a cafeína. Esta é incluída com o ácido acetilsalicílico em algumas formulações para o tratamento de cefaleias e outras dores, e com a ergotamina em algumas formulações para enxaqueca, com o objetivo de produzir uma sensação de alerta levemente agradável. As metilxantinas são estimulantes respiratórios eficazes para o tratamento da apneia da prematuridade (uma alteração do desenvolvimento causada por imaturidade do controle respiratório central), indicação para a qual a cafeína é preferível em relação à teofilina em virtude de sua meia-vida longa e segurança. A teofilina (formulada como **aminofilina**) é usada principalmente como broncodilatador no tratamento de crises de asma graves (ver Capítulo 29). Testes *in vitro* mostram que apresenta atividade mutagênica e que altas doses são teratogênicas em animais. Entretanto, estudos epidemiológicos não mostraram evidência de efeitos carcinogênicos ou teratogênicos em indivíduos que bebem chá ou café.

Metilxantinas 

- A **cafeína** e a **teofilina**produzem efeitos de estimulação psicomotora
- O consumo médio de **cafeína** a partir de bebidas é de cerca de 200 mg/dia
- Os principais efeitos psicológicos são redução da fadiga e melhora do desempenho mental, sem euforia. Mesmo doses altas não causam comportamento estereotipado ou efeitos psicomiméticos
- As metilxantinas agem principalmente pelo antagonismo a receptores de purina A2 e, em parte, por inibir a fosfodiesterase
- As ações periféricas são exercidas principalmente em: coração, músculo liso e rim
- A **teofilina**é usada clinicamente como broncodilatador; a **cafeína** é usada como estimulante respiratório para a apneia da prematuridade e como aditivo em muitas bebidas e analgésicos que não requerem prescrição médica.

NICOTINA

A nicotina[4] é o ingrediente psicoativo do tabaco.

Plantar, mascar e fumar tabaco eram autóctones em todo o subcontinente americano e na Austrália na época em que os exploradores europeus visitaram esses locais pela primeira vez. O tabagismo se disseminou por toda a Europa durante o século XVI, chegando à Inglaterra principalmente como resultado da sua adoção entusiástica por Sir Walter Raleigh na corte de Elizabeth I. James I desaprovava veementemente tanto Raleigh como o tabaco e, no princípio do século XVII, deu início à primeira campanha antifumo, com o apoio do Royal College of Physicians. O parlamento respondeu com a imposição de um imposto substancial sobre o tabaco, desta forma fomentando no Estado interesse econômico na continuação do tabagismo, ao mesmo tempo que os seus conselheiros oficiais especializados emitiam advertências enfáticas sobre os seus perigos.

Até a segunda metade do século XIX, o tabaco era fumado em cachimbos, principalmente por homens. A manufatura dos cigarros começou no final do século XIX. Cigarros de filtro (que fornecem menos alcatrões

carcinogênicos e nicotina do que cigarros convencionais) e cigarros com "baixo teor de alcatrão" (que também têm menos nicotina) tornaram-se disponíveis nos anos 1950, e acreditava-se que fossem menos prejudiciais.[5] Mais recentemente, o uso de cigarros eletrônicos (*e-cigarettes*) para a disponibilização de nicotina sem os alcatrões carcinogênicos da fumaça do cigarro tornou-se popular. Leis proibindo o fumo em locais públicos e o aumento do uso de cigarro eletrônico têm levado à redução do consumo de cigarros no Reino Unido.

EFEITOS FARMACOLYGICOS DA NICOTINA

Efeitos no SNC

Em nível neuronal, a nicotina age nos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) (ver Capítulo 40), que são amplamente expressos no cérebro, em particular no córtex e hipocampo, e acredita-se possuírem um papel na função cognitiva, assim como na área tegmental ventral (VTA), da qual saem projeções de neurônios dopaminérgicos em direção ao núcleo *accumbens* (a via da recompensa, ver Figura 40.3). Os nAChR são canais catiônicos controlados por ligantes, localizados pré e pós-sinapticamente, causando, respectivamente, aumento da liberação do transmissor e excitação neuronal (Wonnacott *et al.*, 2005). A nicotina aumenta a taxa de disparo e a atividade fásica dos neurônios dopaminérgicos VTA (Figura 49.3). Os subtipos α4β2, α6β2 e α7, dentre os vários subtipos do nAChR (ver Tabela 40.2), têm recebido mais atenção, mas outros subtipos também podem estar envolvidos nos efeitos recompensadores da nicotina. Além de ativar os receptores, a nicotina também causa dessensibilização; logo, os efeitos de uma dose de nicotina ficam diminuídos em animais após exposição sustentada à substância. A administração crônica de nicotina leva ao aumento substancial no número de nAChR (um efeito oposto ao produzido pela administração sustentada da maioria dos agonistas de receptores), o que pode representar uma resposta adaptativa à dessensibilização prolongada do receptor. É provável que o efeito global da nicotina reflita um equilíbrio entre a ativação dos nAChR, causando excitação neuronal e dessensibilização, o que causa o bloqueio sináptico.

O nível mais elevado de funcionamento do cérebro, como refletido pelo estado subjetivo de alerta ou pelo padrão de eletroencefalografia (EEG), pode ser afetado em qualquer direção pela nicotina, de acordo com a dose e as circunstâncias. A nicotina desperta as pessoas quando elas estão sonolentas e as acalma quando estão tensas, e os registros do EEG confirmam isso. Também parece que pequenas doses de nicotina tendem a causar estimulação, ao passo que grandes doses fazem o oposto. Testes de desempenho motor e sensorial (p. ex., medidas de tempo de reação ou testes de vigilância psicomotora) em seres humanos geralmente mostram melhora com nicotina, e a nicotina melhora o aprendizado em camundongos. A nicotina e outros agonistas nicotínicos, como a **epibatidina** (ver Capítulo 43), têm atividade analgésica significativa em modelos animais, mas, se usadas na forma de fumaça do tabaco ou administradas por outros sistemas de distribuição como adesivos ou *sprays* nasais, exibem um efeito analgésico fraco no homem.

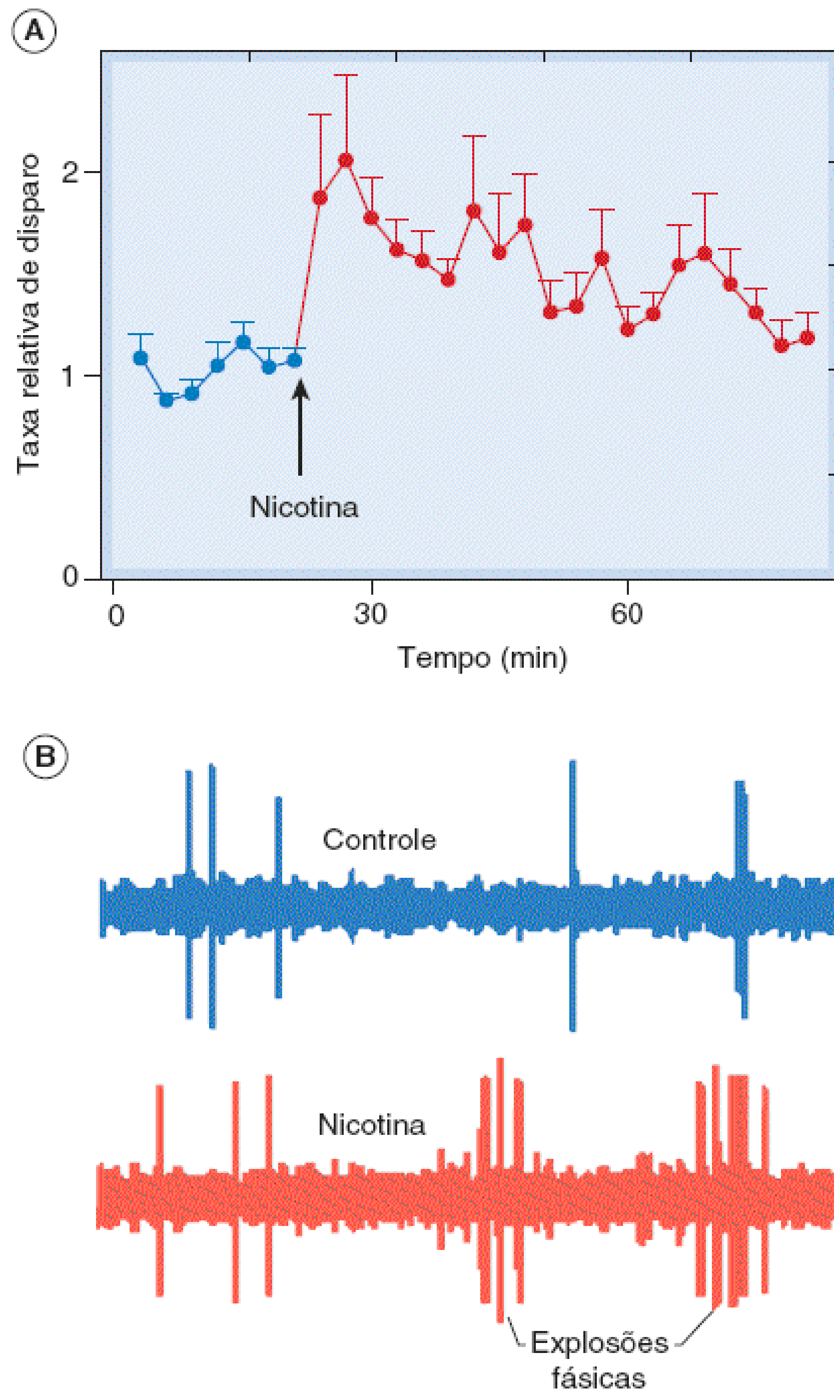


Figura 49.3 **A nicotina altera as características do disparo do potencial de ação dos neurônios VTA dopaminérgicos em camundongos de movimentação livre. A.** A taxa de disparo neuronal aumenta após a injeção i.p. **B.** O disparo do potencial de ação é fásico após a injeção de nicotina. (Adaptada de De Biasi *et al*., 2011.)

■ Efeitos perifиricos

Os efeitos periféricos de pequenas doses de nicotina resultam da estimulação dos gânglios autonômicos (ver Capítulo 14) e dos receptores sensoriais periféricos, principalmente no coração e nos pulmões. A estimulação desses receptores produz taquicardia, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial, sudorese e redução da motilidade gastrintestinal. Quando as pessoas usam nicotina pela primeira vez, elas geralmente sentem náuseas e algumas vezes vomitam, provavelmente por causa da estimulação dos receptores sensoriais no estômago. Todos esses efeitos diminuem com doses repetidas, apesar de os efeitos centrais permanecerem. A secreção de epinefrina e NE a partir da medula da suprarrenal contribui para os efeitos cardiovasculares, e a liberação do hormônio antidiurético da neuro-hipófise causa diminuição do fluxo de urina.[6] A concentração plasmática de ácidos graxos livres aumenta, provavelmente em virtude da estimulação simpática e da secreção de epinefrina.

Fumantes pesam, em média, 4 kg menos do que os não fumantes, principalmente por causa da diminuição da ingestão de comida; a cessação tabágica geralmente causa ganho de peso associado ao aumento do consumo de comida.

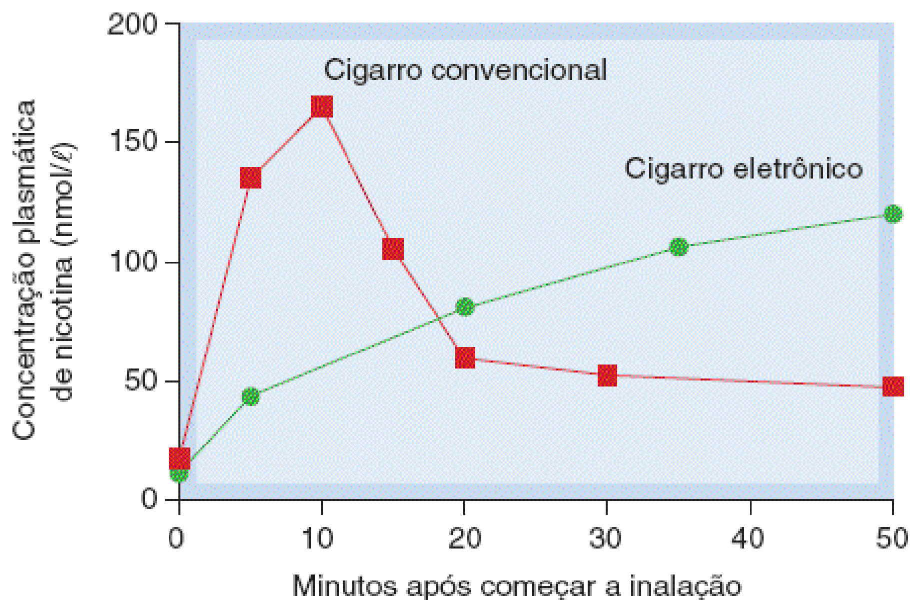


Figura 49.4 **Concentração plasmática de nicotina durante os atos de fumar ou vapear.** Os sujeitos eram usuários habituais que inalavam a partir de

um cigarro tradicional ou de um cigarro eletrônico de acordo com o seu hábito usual. (Dados de Bowman, W.C., Rand, M., 1980. Chapter 4. In: Textbook of Pharmacology. Blackwell, Oxford e Farsalinos *et al*., 2015. Sci. Rep. 5, 11269.)

ASPECTOS FARMACOLYGICOS

A nicotina é rapidamente absorvida a partir dos pulmões, mas menos rapidamente a partir da boca e da nasofaringe.[7] Assim, a inalação é necessária para que ocorra absorção significativa da nicotina com cada tragada, enviando um *bolus* nítido da substância ao SNC. A nicotina absorvida varia bastante com os hábitos do usuário e com a forma de autoadministração da nicotina.

Um cigarro comum fumado ao longo de 10 minutos causa elevação da concentração plasmática de nicotina para 15 a 30 ng/ml (100 a 200 nmol/l), caindo para cerca de metade dentro de 10 minutos e depois mais lentamente ao longo de 1 a 2 horas seguintes (Figura 49.4). O declínio rápido resulta principalmente da redistribuição entre o sangue e os outros tecidos; a queda mais lenta deve-se ao metabolismo hepático, principalmente por oxidação a um metabólito cetônico inativo, *cotinina*. Este tem meia-vida plasmática longa, e a avaliação de cotinina urinária proporciona uma indicação útil do consumo de nicotina.

Os cigarros eletrônicos funcionam ao aquecer um líquido (geralmente propilenoglicol e glicerina) para gerar um vapor contendo nicotina, o qual é então inalado (um processo comumente chamado de vapear). Tal ato impede a inalação de substâncias químicas tóxicas presentes na fumaça do tabaco. Os dispositivos mais antigos de cigarros eletrônicos somente disponibilizavam quantidades mínimas de nicotina ao usuário. No entanto, a tecnologia avançou rapidamente e dispositivos de nova geração foram desenvolvidos para fornecer mais nicotina mais rápido, mas ainda assim não tão rápido quanto o cigarro tradicional (ver Figura 49.4).

Outras vias de administração de nicotina que oferecem uma disponibilidade mais sustentada são usadas por fumantes que estão tentando parar de fumar. Um adesivo transdérmico de nicotina aplicado por 24 horas leva a concentração plasmática de nicotina a aumentar para 75 a 150 nmol/l ao longo de 6 horas e permanecer quase constante por cerca de 20 horas. A

administração por *spray* nasal ou goma de mascar resulta em um tempo intermediário entre aquele do fumo e o do adesivo de nicotina.

TOLERBNCIA E DEPENDKNCIA

Assim como acontece com outras substâncias que geram dependência, três processos separados – dependência psicológica, dependência física e tolerância – contribuem para o estado geral de dependência, no qual o uso da droga se torna compulsivo. Para revisões sobre vício e nicotina, consultar De Biasi *et al.* (2011) e Leslie *et al.* (2013).

Os efeitos da nicotina associados à estimulação ganglionar periférica demonstram rápida tolerância, talvez como resultado da dessensibilização dos nAChR. Com altas doses de nicotina, essa dessensibilização produz um bloqueio da transmissão ganglionar (ver Capítulo 14). A tolerância aos efeitos centrais da nicotina (p. ex., na resposta de excitação) é muito menor do que na periferia. O aumento no número de nAChR no cérebro, produzido pela administração crônica de nicotina em animais, também ocorre em fumantes pesados. Como os efeitos celulares da nicotina estão diminuídos, é possível que os locais de ligação adicional representem receptores dessensibilizados em lugar de funcionais.

A capacidade da nicotina de gerar vício deve-se aos efeitos da substância, combinados com o ritual de usá-la (Le Foll e Goldberg, 2005). Os camundongos preferem beber solução de nicotina diluída em vez de água se puderem escolher, e em uma situação na qual puxar uma alavanca leve à injeção de nicotina – propositalmente em altas doses – eles rapidamente aprendem a autoadministrá-la. De forma semelhante, macacos que foram treinados para fumar, ao receberem uma recompensa por tal hábito, continuarão a fazê-lo espontaneamente (*i. e.*, sem recompensa) se o meio do fumo contiver nicotina, mas não se, em vez disso, for oferecido tabaco sem nicotina. Entretanto, é pouco provável que seres humanos se tornem viciados em nicotina oferecida por meio de adesivos, sugerindo que outros fatores também estejam envolvidos, como a liberação pulsátil controlada associada ao fumo e ao ato de vapear.

Assim como outras substâncias viciantes, a nicotina causa excitação da via mesolímbica da recompensa e aumento da liberação de DA no núcleo *accumbens*. Camundongos transgênicos que não têm a subunidade β2 do

nAChR perdem o efeito de recompensa da nicotina e o seu efeito de liberação de DA, confirmando a importância dos subtipos de nAChR que contêm β2 e da liberação mesolímbica de DA em resposta à nicotina. Em contraste com camundongos normais, os camundongos mutantes não podem ser induzidos a se autoadministrarem nicotina, apesar de o terem feito com cocaína.

Em comparação com a euforia, a indução de dependência física envolve os receptores nicotínicos com subunidades α5 e β4 na via do núcleo habênulo-interpeduncular. Uma síndrome de abstinência física ocorre em seres humanos ao parar de fumar. Suas principais características são aumento da irritabilidade, dificuldade no desempenho de tarefas psicomotoras, agressividade e transtornos do sono. A síndrome de abstinência é muito menos grave que a produzida pelos opioides, e pode ser amenizada com a reposição da nicotina. Dura de 2 a 3 semanas, embora a fissura por cigarros persista por muito mais tempo do que isso; as recaídas durante as tentativas de cessação comumente ocorrem quando a síndrome de abstinência física já pertence um passado distante.

Farmacologia da nicotina 

- Em nível celular, a **nicotina** age nos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) para aumentar a liberação do neurotransmissor e eleva a excitação neuronal. Seus efeitos centrais são bloqueados por antagonistas de receptores como a **mecamilamina**
- Em nível comportamental, a nicotina produz uma mistura de efeitos inibitórios e excitatórios
- A **nicotina** mostra propriedades de reforço, associadas com aumento da atividade na via dopaminérgica mesolímbica, e a autoadministração pode ser suscitada em estudos animais
- As alterações na eletroencefalografia mostram uma resposta de excitação, e os sujeitos relatam aumento da atenção acompanhado de redução da ansiedade e tensão
- O aprendizado, particularmente sob estresse, é facilitado pela **nicotina**
- Os efeitos periféricos da **nicotina** devem-se principalmente à estimulação ganglionar: taquicardia, aumento da pressão arterial e redução da motilidade gastrintestinal. Rapidamente se desenvolve tolerância a tais efeitos
- A **nicotina** é metabolizada em cotinina, principalmente no fígado, dentro de 1 a 2 horas
- A **nicotina** leva a tolerância, dependência física e dependência psicológica (fissura). Tentativas a longo prazo de cessação são bem-sucedidas em apenas cerca de 20% dos casos
- A terapia de reposição de **nicotina** (cigarro eletrônico, goma de mascar ou adesivo cutâneo) aumenta as chances de cessação tabágica quando combinada com psicoterapia ativa.

EFEITOS PREJUDICIAIS DO TABAGISMO

A expectativa de vida dos fumantes é menor do que a de não fumantes. O tabagismo causa quase 90% das mortes por câncer de pulmão, cerca de 80% das mortes por bronquite e enfisema e 17% das mortes por doença cardíaca. O aumento do uso dos cigarrros eletrônicos deve reduzir o número dessas mortes. Cerca de um terço de todas as mortes por câncer podem ser atribuídas ao fumo. O tabagismo é, com uma ampla margem, a maior causa evitável de morte, responsável por cerca de 1 em cada 10 mortes de adultos em todo o mundo. Apesar da introdução dos cigarros eletrônicos, as mortes por fumo em todo o mundo continuam aumentando. Em 2015, estimou-se que o tabagismo tenha sido responsável por cerca de 6,4 milhões de mortes (e de aproximadamente 800.000 mortes adicionais para não fumantes por inalação secundária involuntária).

Os principais riscos à saúde são os seguintes:

- *Câncer, em especial de pulmão e de trato respiratório superior, mas também de esôfago, pâncreas e bexiga.* Estima-se que fumar 20 cigarros por dia aumente o risco de câncer de pulmão em cerca de 10 vezes. O alcatrão, e não a nicotina, é o responsável pelo risco de câncer. Variantes genéticas das subunidades do receptor nicotínico têm sido associadas ao câncer de pulmão, embora os mecanismos por trás dessa associação não sejam claros (Hung *et al.*, 2008)
- *Doença cardíaca coronariana e outras formas de doença vascular periférica.* A mortalidade entre homens com idade entre 55 e 64 anos por trombose coronariana é cerca de 60% maior em homens que fumam 20 cigarros por dia do que em não fumantes. Apesar de o aumento do risco ser menor do que para câncer de pulmão, o número real de mortes adicionais associadas ao tabagismo é maior, porque a doença cardíaca coronariana é muito comum. Outros tipos de doença vascular (p. ex., acidente vascular encefálico [AVE], claudicação intermitente e gangrena diabética) também estão fortemente associados ao tabagismo. Os cigarros eletrônicos e as preparações de nicotina, usados para ajudar os fumantes a

abandonarem os cigarros, parecem não ter um risco importante. O monóxido de carbono (ver adiante) poderia ser um fator. No entanto, não há aumento claro na doença cardíaca isquêmica entre fumantes de cachimbo e charuto, apesar de serem atingidas concentrações sanguíneas semelhantes de nicotina e carboxi-hemoglobina, sugerindo que outros fatores possam ser responsáveis pelo risco associado com os cigarros

- *Doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC; ver Capítulo 29) é um importante problema de saúde mundial. O fumo de cigarros é a principal causa. A cessação tabágica diminui a progressão da doença. Bronquite, a inflamação das mucosas dos brônquios, é muito mais comum em fumantes do que em não fumantes. Tais efeitos provavelmente se devem ao alcatrão e a outros irritantes, e não à nicotina
- *Efeitos prejudiciais na gravidez.* O tabagismo, em particular durante a segunda metade da gravidez, reduz significativamente o peso ao nascimento (até cerca de 8% em mulheres que fumam 25 ou mais cigarros por dia durante a gravidez) e aumenta a mortalidade perinatal (em uma estimativa de 28% em bebês nascidos de mães que fumaram na segunda metade da gravidez). Há evidência de que crianças nascidas de mães fumantes ficam para trás tanto no desenvolvimento físico quanto mental, por pelo menos 7 anos. Aos 11 anos de idade, a diferença não é mais significativa. Esses efeitos do fumo, apesar de mensuráveis, são muito menores que os efeitos de outros fatores, como classe social e ordem de nascimento. Várias outras complicações da gravidez são também mais comuns em mulheres que fumam, incluindo aborto espontâneo (aumentado em 30 a 70% pelo tabagismo), parto prematuro (aumentado em cerca de 40%) e placenta prévia (em que a placenta obstrui o parto vaginal normal, aumentada em 25 a 90%). A nicotina é excretada no

leite materno em quantidades suficientes para causar taquicardia no bebê.

Os agentes provavelmente responsáveis pelos efeitos danosos são os seguintes:

- Alcatrão e irritantes, como dióxido de nitrogênio e formaldeído. A fumaça do cigarro contém muitos hidrocarbonetos cancerígenos conhecidos, bem como promotores de tumores, que em conjunto são responsáveis por risco aumentado de câncer. É provável que as várias substâncias irritantes também sejam responsáveis pelo aumento de bronquite e enfisema
- A nicotina é provavelmente responsável pelo atraso do desenvolvimento fetal devido às suas propriedades vasoconstritoras
- Monóxido de carbono. A fumaça do cigarro contém cerca de 3% de monóxido de carbono. O monóxido de carbono tem alta afinidade pela hemoglobina, e o conteúdo médio de carboxi-hemoglobina no sangue de fumantes de cigarros é de cerca de 2,5% (comparados com 0,4% para moradores urbanos não fumantes). Em fumantes muito pesados, até 15% da hemoglobina pode estar carboxilada, um nível que afeta o desenvolvimento fetal em camundongos. A hemoglobina fetal tem maior afinidade pelo monóxido de carbono do que a hemoglobina do adulto, e a proporção de carboxi-hemoglobina é maior no sangue fetal do que no materno
- O aumento do estresse oxidativo pode contribuir para aterogênese (ver Capítulo 24) e DPOC (ver Capítulo 29).

Outros efeitos do tabagismo

A doença de Parkinson é aproximadamente duas vezes mais comum em não fumantes do que em fumantes. É possível que isso reflita um efeito protetor da nicotina. Colite ulcerativa parece ser uma doença de não fumantes. Ex-

fumantes estão sob alto risco de desenvolver colite ulcerativa, ao passo que fumantes apresentam o menor risco. Esta tendência indica que fumar cigarros pode prevenir o surgimento de colite ulcerativa. Em contraste, o fumo tende a piorar os efeitos da doença de Crohn (outro tipo de doença inflamatória intestinal). Relatos antigos de que a doença de Alzheimer é menos comum em fumantes não foram confirmados; sem dúvida, há evidência de que o tabagismo possa aumentar a ocorrência de doença de Alzheimer em alguns grupos genéticos.

Efeitos do tabagismo 

- O tabagismo é responsável por mais de 10% das mortes em todo o mundo, principalmente por:
    - – Câncer, especialmente câncer de pulmão, em que 90% dos casos estão relacionados com o fumo; alcatrões carcinogênicos são os principais responsáveis
    - – Bronquite crônica; alcatrões são os principais responsáveis
- Na gravidez, o tabagismo reduz o peso ao nascimento e retarda o desenvolvimento infantil. Também aumenta as taxas de aborto e a mortalidade perinatal. A **nicotina** e, possivelmente, o monóxido de carbono são os responsáveis
- O uso de cigarro eletrônico (vapeadores) evita a inalação de alcatrão e monóxido de carbono que ocorre com o fumo
- A incidência de doença de Parkinson é menor em fumantes do que em não fumantes.

FБRMACOS QUE AUMENTAM A COGNIЗГO

“Cognição” engloba diversos aspectos da função mental, incluindo memória, raciocínio e capacidade de resolver problemas, julgamentos situacionais, tomada de decisões e função executiva. Uma variedade de diferentes baterias de testes foi desenvolvida para medir essas funções em seres humanos (p.

ex., Bateria Automatizada de Testes Neuropsicológicos de Cambridge [CANTAB; do inglês, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), os quais testam os efeitos dos fármacos. Muitos transtornos clínicos, tais como doença de Alzheimer (ver Capítulo 41), esquizofrenia (ver Capítulo 47), depressão (ver Capítulo 48) e toxicodependência (ver Capítulo 50) afetam essas funções, e a esperança é o desenvolvimento de fármacos que aumentem a cognição para restaurá-las. O progresso tem sido limitado, apesar de muito exagerado, tanto com o objetivo questionável de "melhorar" a função mental em indivíduos saudáveis quanto de amenizar déficits nos pacientes.

Viu-se que os fármacos atualmente disponíveis:

- Alteram o processamento da memória (*i. e.*, aumentam a memória)
- Reduzem a fadiga (estimulantes), de modo a permitir ao usuário usar a função por mais tempo (*i. e.*, melhorar o desempenho de tarefas complexas e estudo para provas, superar *jet lag*)
- Aumentam a motivação, a energia, a segurança e a concentração.

Também são conhecidos como "pílulas da inteligência" ou "nootrópicos".

Os fármacos com relatos de melhorar o desempenho cognitivo são cafeína, anfetaminas, metilfenidato, modafinila, arecolina, **donepezila**, **vortioxetina** e **piracetam**, mas a eficácia clínica desses fármacos é limitada, e o desenvolvimento de fármacos mais eficazes que melhorem a cognição poderia ter benefícios significativos para muitos grupos de pacientes.

Os fármacos que melhoram a cognição também são usados por indivíduos saudáveis com o intuito de melhorar o seu desempenho, por exemplo, em estudar e para fazer provas (d'Angelo *et al.*, 2017) ou em papéis profissionais com muita demanda. O uso de substâncias por indivíduos saudáveis para aumentar o desempenho acadêmico levanta questões éticas quanto a equidade, pressão acadêmica e medo de coerção por pais "insistentes". Também existem questões de segurança. Apesar de muitas das substâncias usadas estarem disponíveis como remédios (*i. e.*, terem passado por testes de segurança-padrão para fármacos), ainda há falta de

informação sobre os seus efeitos agudos e a longo prazo em crianças e adolescentes, cujos cérebros ainda estão em desenvolvimento. Em indivíduos saudáveis, o desempenho cognitivo pode ser aumentado por melhora no sono e humor, assim como diminuição da ansiedade. Parece ser mais apropriado alcançar isso por meio de mudanças no estilo de vida e terapia comportamental do que recorrendo ao uso de substâncias.[8]

Efic6cia

Enquanto a eficácia dos fármacos que aumentam a cognição em indivíduos saudáveis geralmente é divulgada por indivíduos que fazem uso delas e pela imprensa, a sua eficácia real é de certa forma inconclusiva e ambígua, como avaliado em estudos científicos. Além disso, as substâncias podem afetar diferentes tipos de memória de modo distinto (d'Angelo *et al.*, 2017). É importante fazer a distinção entre fármacos que somente melhoram as habilidades de um indivíduo quando este está cansado e aqueles que podem melhorar a habilidade cognitiva em indivíduos não cansados.

Muitos estudos mostraram que as anfetaminas melhoram o desempenho mental em indivíduos cansados. O desempenho mental fica muito melhor para tarefas simples e entediantes do que para tarefas mais difíceis. Acredita-se que as anfetaminas aumentem a habilidade em focar e manter o autocontrole. Além de reduzir a fadiga, o metilfenidato tem um efeito positivo na consolidação de memória a longo prazo. As anfetaminas e a modafinila têm sido usadas para melhorar o desempenho de soldados, pilotos militares e outros profissionais que precisam permanecer alertas sob condições extremamente exustivas. Parece que a modafinila aumenta a cognição em indivíduos não cansados (Battleday e Brem, 2015) ao mesmo tempo que melhora estado de vigília, memória e funções executivas em indivíduos com privação de sono. A evidência de eficácia em pacientes com alteração crônica da cognição é controversa.

F6rmacos nro estimulantes

O novo antidepressivo, vortioxetina (ver Capítulo 48), melhora a disfunção cognitiva de pacientes que sofrem de depressão maior.

O **piracetam**, um modulador alostérico positivo em receptores AMPA (ver Capítulo 39), melhora a memória em indivíduos não cansados, e há evidência clínica limitada de melhora da leitura em crianças disléxicas. Diz-se que o **fenilpiracetam** é mais potente e que tem também propriedades nicotínicas antagonistas. A exemplo do que acontece com muitas doenças do SNC, a possível importância do glutamato e de seus receptores é amplamente especulada, mas ainda se esperam fármacos novos e eficazes que atuem no sistema glutaminérgico (ver, por exemplo, Collingridge et al., 2013; Harms *et al.*, 2013).

SUBSTBNCIAS PSICODЙLICAS

As substâncias psicodélicas (algumas vezes também chamadas de substâncias *alucinógenas* ou *psicotomiméticas*) afetam o pensamento, a percepção e o humor, sem causar estimulação ou depressão psicomotora evidente (Nichols, 2004). Pensamentos e percepções tendem a se tornar distorcidos e parecem sonhos, em vez de simplesmente mais vívidos ou monótonos, e a mudança no humor é, da mesma forma, mais complexa do que uma simples mudança em direção à euforia ou à depressão. Importante saber, tais substâncias não causam dependência. As substâncias psicodélicas comuns estão listadas na Tabela 49.2.

LSD, PSILOCIBINA E MESCALINA

Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um fármaco psicotomimético excepcionalmente potente, capaz de produzir efeitos fortes em seres humanos com doses inferiores a 1 μg/kg. É um derivado químico do ácido lisérgico, encontrado no fungo do cereal *ergot* (ver Capítulo 16).

▼ O LSD foi inicialmente sintetizado por Hoffman em 1943. Hoffman tomou deliberadamente cerca de 250 μg de LSD (sabe-se hoje que a dose-limite é de cerca de 20 μg) e, 30 anos depois, escreveu sobre a experiência: “as faces das pessoas ao meu redor pareciam máscaras coloridas grotescas… agitação motora acentuada, alternando com paralisia… sensação de peso na cabeça, nos membros e em todo o corpo, como se estivessem

cheios de chumbo… reconhecimento nítido da minha situação, em cujo estado eu às vezes observava, como um observador independente, que eu próprio gritava de uma forma um pouco insana.” Esses efeitos duraram algumas horas, após as quais Hoffman adormeceu, “e acordou na manhã seguinte sentindo-se perfeitamente bem.” Além desses efeitos psicológicos dramáticos, o LSD tem alguns efeitos fisiológicos em seres humanos em doses que causam alucinações.

Tabela 49.2 **Principais substâncias psicodélicas.**

Substâncias	Modo(s) de ação	Notas
LSD	Interage com os receptores 5-HT e DA Acredita-se que os efeitos psicodélicos se deem principalmente por intermédio da ativação do receptor 5-HT_{2A}	Sem uso clínico atualmente
Mescalina	Agonista nos receptores 5-HT_{2A} e outros 5-HT Relacionado quimicamente com a anfetamina	Sem uso clínico atualmente Encontrado no cacto peiote
Psilocibina	Rapidamente metabolizada a psilocina, um agonista parcial nos receptores 5-HT_{2A} Quimicamente relacionada com 5-HT	Sem uso clínico atualmente Pode ter potencial para o tratamento de depressão e algumas formas de ansiedade
Salvinorina A	Agonista do receptor opioide κ (ver Capítulo 43)	Sem uso clínico Encontrada na *Salvia divinorum* (planta)

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *DA*, dopamina; *LSD*, dietilamina do ácido lisérgico.

A mescalina, a qual é derivada do cacto peiote mexicano e tem sido conhecida como um agente alucinógeno há muitos séculos, tornou-se famosa por intermédio de Aldous Huxley em *As portas da percepção*.

A psilocibina origina-se de fungos (“cogumelos mágicos”). É rapidamente desfosforilada em psilocina, a fração ativa. Seus efeitos são semelhantes aos sentidos com o LSD. O potencial da psilocibina como tratamento para depressão e algumas formas de ansiedade é discutido em Carhart-Harris e Gregory (2017).

■ Efeitos farmacolygicos

Os principais efeitos desses fármacos são na função mental, mais notavelmente uma alteração da percepção, de maneira que as visões e os sons parecem distorcidos e fantasiosos. Também ocorrem alucinações (visuais, auditivas, táteis ou olfatórias), e as modalidades sensoriais podem se tornar confusas, de forma que os sons são percebidos como visões. O raciocínio tende a ficar ilógico e desconectado, mas os sujeitos mantêm o conhecimento de que os distúrbios são induzidos por drogas, e geralmente acham a experiência excitante. Por vezes, em especial se o usuário já for ansioso, o LSD produz uma síndrome que é extremamente perturbadora (a “viagem ruim”), na qual a experiência alucinógena adquire uma natureza ameaçadora e pode ser acompanhada por delírios e paranoia. Foram relatados *flashbacks* da experiência alucinatória semanas ou meses mais tarde.

O LSD age em vários subtipos de receptores de 5-HT (ver Capítulos 16 e 40); acredita-se que os seus efeitos psicotomiméticos sejam mediados principalmente pelas suas ações agonistas do receptor 5-HT_{2A} (Nichols, 2004). Ele inibe o disparo de neurônios que contêm 5-HT nos núcleos da rafe (ver Capítulo 40), aparentemente por agir como um agonista nos receptores inibitórios somatodendríticos 5-HT_{1A} dessas células. O significado dessa resposta para o seu efeito psicotomimético ainda não está claro. A psilocibina é desfosforilada a psilocina, que é um agonista fraco em vários receptores 5-HT, incluindo o receptor 5-HT_{2A}. O mecanismo de ação da mescalina é menos bem-definido. Há relatos contraditórios sobre a sua atividade em receptores 5-HT_{2A}. Também há relatos de sua ação como inibidor do transporte monoamina.

■ Dependκncia e efeitos adversos

O LSD, a psilocibina e a mescalina raramente são autoadministrados por animais de laboratório. De fato, ao contrário da maioria dos fármacos amplamente consumidos em excesso pelos seres humanos, eles apresentam propriedades aversivas e não estimulantes em testes comportamentais. Desenvolve-se rapidamente tolerância em relação aos seus efeitos, mas não há síndrome de abstinência física em animais ou seres humanos.

Os principais efeitos de tais substâncias psicodélicas são subjetivos, por isso não é de surpreender que não tenham sido elaborados testes animais que prevejam de forma fidedigna a atividade psicodélica em seres humanos.[9]

OUTRAS SUBSTBNCIAS PSICODЙLICAS

A **salvinorina A** é um agente alucinógeno presente na planta sálvia americana *Salvia divinorum*, um membro da família da menta. Foi usada originalmente pelos mazatecas no México; em anos recentes, o seu uso se difundiu, e ela tornou-se conhecida como *ecstasy das ervas*. É um agonista do receptor opioide κ (ver Capítulo 43).[10] Também produz efeitos dissociativos (ver adiante) e, em altas doses, delírio.

Outros alucinógenos incluem **α-MT** (metiltriptamina) e **DMT** (dimetiltriptamina), de ocorrência natural, e **DPT** (dipropiltriptamina) e **DOM** (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina).

Os antagonistas de receptores muscarínicos (ver Capítulos 14 e 40), **hioscina**, **hiosciamina** e **atropina**, estão presentes em várias plantas, incluindo meimendro e mandrágora. O consumo pode causar alucinações, sonolência e desorientação.

A **ibogaína** está presente na casca da raiz de arbustos iboga da África, América do Sul e Austrália. É alucinógena em altas doses. Os usuários relataram a sensação de redução do desejo de usar outras substâncias como cocaína e heroína, levando a ibogaína a ser investigada como tratamento em potencial para a fissura por drogas (ver Capítulo 50).

Substâncias psicodélicas 

- Os principais tipos consistem em dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina e mescalina
- Agem como agonistas do receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT)2A
- Causam distorção sensorial e experiências alucinógenas
- O **LSD**é excepcionalmente potente, produzindo uma sensação de dissociação de longa duração e pensamento desordenado. Episódios alucinatórios podem recorrer após um intervalo longo
- Em testes comportamentais em animais, estes exibem propriedades aversivas em vez de gratificantes
- A **salvinorina A**é um agonista do receptor opioide que causa efeitos alucinatórios e dissociativos.

CETAMINA E FБRMACOS RELACIONADOS

A **cetamina**, um anestésico dissociativo (ver Capítulo 42), também é usada por suas propriedades psicoativas (Morgan e Curran, 2012). Seu antecessor, **fenciclidina**, era um alucinógeno popular nos anos 1970, mas seu uso tem diminuído. Tais substâncias produzem uma sensação de euforia. Em doses mais altas, causam alucinações e sensação de distanciamento, desorientação e dormência. Foi relatado que a fenciclidina causava episódios psicóticos e é usada em animais experimentais para produzir um modelo de esquizofrenia (ver Capítulo 47 e Morris *et al.*, 2005).

■ Efeitos farmacolygicos

Seu principal efeito farmacológico é o bloqueio não competitivo do canal do receptor NMDA (ver Capítulo 39). A **metoxetamina**, um derivado químico da cetamina, é um antagonista de NMDA, assim como um inibidor da recaptação de 5-HT, o que pode contribuir para os seus efeitos no SNC.

Efeitos adversos

Desenvolve-se tolerância com o uso repetido de cetamina, resultando na ingestão de doses maiores para atingir o mesmo efeito. O uso repetido está associado a efeitos tóxicos sérios e persistentes, incluindo dor abdominal, cistite ulcerativa (com dor intensa na bexiga associada), dano hepático e déficit cognitivo (Morgan e Curran, 2012). A combinação de cetamina com substâncias depressoras como **álcool**, **barbitúricos** e **heroína** pode resultar em uma superdosagem perigosa.

O **óxido nitroso** é um anestésico geral fraco que age como um antagonista em receptores NMDA (ver Capítulo 42). Em baixas doses, produz a sensação de euforia – geralmente é conhecido como "gás hilariante" –, relaxamento e dissociação.

DEPRESSORES

Muitas substâncias depressoras do SNC (Tabela 49.3) que são usadas por seus efeitos psicoativos também apresentam efeitos terapêuticos importantes, os quais são descritos em detalhe em outras partes deste livro. Nesta, iremos nos concentrar no etanol, que tem pouco ou nenhum valor terapêutico, mas é amplamente usado em muitos países por suas propriedades psicoativas.

Tabela 49.3 Substâncias depressoras.

Substâncias	Descrito em detalhe no Capítulo	Notas
Benzodiazepínicos (diazepam, temazepam, diclazepam)	45	Etizolam e pirazolam são derivados dos benzodiazepínicos e agem de forma semelhante
Zopiclona e outros fármacos Z	45	Ação curta, mas efeitos semelhantes aos dos benzodiazepínicos
Gabapentina e pregabalina	46	Frequentemente usadas em altas doses para induzir a

		sensação de embriaguez e estupor Podem aumentar a possibilidade de superdosagem em usuários de opioides
Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)	39	γ-butirolactona (GBL) e 1,4-butanediol (BD) são degradados a GHB no organismo
Etanol	Este capítulo	
Propofol	42	Doses subanestésicas induzem uma sensação geral de bem-estar, euforia e desinibição sexual

ETANOL

À primeira vista, pode parecer estranho classificar o etanol como uma substância depressora,[11] visto que seu consumo em bebidas alcoólicas pode fazer com que as pessoas fiquem animadas, tagarelas e violentas. No entanto, assim como com anestésicos gerais (ver Capítulo 42), o etanol em baixas concentrações deprime inibições, resultando em aparente estimulação comportamental, ao passo que em concentrações maiores todas as funções cerebrais ficam deprimidas.

Com base no aspecto molar, o consumo de etanol excede, de longe, o de qualquer outra substância. O conteúdo de etanol de várias bebidas varia de aproximadamente 2,5% (cerveja fraca) para cerca de 55% (bebidas fortes), e o tamanho da medida normal é tal, que uma única bebida geralmente contém em torno de 8 a 12 g (0,17 a 0,26 mol) de etanol. Sua baixa potência farmacológica se reflete na variação da concentração plasmática necessária para produzir efeitos farmacológicos: efeitos mínimos ocorrem com cerca de 10 mmol/l (46 mg/100 ml), e uma concentração 10 vezes maior do que esta pode ser letal. O consumo médio *per capita* de etanol no Reino Unido dobrou entre 1970 e 2007, mas caiu um pouco desde então. Houve aumento do número de pessoas que não bebem, principalmente entre os jovens. Entre

aqueles que bebem, as principais mudanças foram aumento do consumo de vinho em relação à cerveja entre adultos, aumento do consumo em casa e maior tendência para o consumo excessivo, especialmente entre pessoas jovens.

Por questões de praticidade, a ingestão de etanol geralmente é expressa quanto às unidades. Uma unidade é igual a 8 g (10 ml) de etanol, e é a quantidade presente em meia caneca de cerveja de intensidade normal, uma medida de aguardente ou uma taça pequena de vinho. As diretrizes atuais do governo no Reino Unido dizem que, tanto para homens quanto para mulheres, é mais seguro não beber regularmente mais de 14 unidades por semana, e caso sejam consumidas 14 unidades por semana, é melhor que estas sejam distribuídas homogeneamente ao longo de 3 ou mais dias. Estima-se que, no Reino Unido, cerca de 31% dos homens e 16% das mulheres excedam esses níveis. Governos de países mais desenvolvidos estão tentando refrear o consumo de álcool.

Uma excelente revisão detalhada de todos os aspectos do álcool e alcoolismo é fornecida por Spanagel (2009).

EFEITOS FARMACOLYGICOS DO ETANOL

■ Efeitos nos neurфnios do SNC

Os principais efeitos do etanol são no SNC, em que as suas ações depressoras são semelhantes àquelas de anestésicos voláteis (ver Capítulo 42). Em nível neuronal, o efeito do etanol é depressor, apesar de aumentar a atividade neuronal – presumivelmente pela desinibição – em algumas partes do SNC, notavelmente na via mesolímbica dopaminérgica, que está envolvida na recompensa. Os principais efeitos celulares agudos do etanol que ocorrem em concentrações (5 a 100 mmol/l) relevantes para o consumo de álcool por seres humanos são:

- Aumento da inibição mediada tanto por GABA quanto por glicina
- Inibição da entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio dependentes de voltagem

- Ativação de certos tipos de canais de K^+
- Inibição da função do receptor ionotrópico de glutamato
- Inibição do transporte de adenosina.

Para revisão, ver Harris *et al.* (2008).

O etanol aumenta a ação do GABA nos receptores $GABA_A$ de forma semelhante aos benzodiazepínicos (ver Capítulo 45). No entanto, o seu efeito é menor e menos consistente do que o dos benzodiazepínicos, e não foi demonstrado um nítido efeito na transmissão sináptica inibitória no SNC para o etanol. Isso pode ocorrer porque o efeito do etanol somente é visto em alguns subtipos de receptor $GABA_A$ (ver Capítulo 39); por exemplo, foi relatado que o subtipo de receptor $GABA_A$ extrassináptico α6β3δ é sensível ao etanol. O etanol também pode agir pré-sinapticamente para aumentar a liberação de GABA.

O etanol aumenta a função do receptor de glicina devido à interação direta com a subunidade α1 do receptor de glicina e a efeitos indiretos mediados pela ativação de proteinoquinase C (PKC). O etanol também pode aumentar a liberação de glicina a partir dos terminais nervosos.

O etanol reduz a liberação de transmissores em resposta à despolarização do terminal nervoso ao inibir a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem nos neurônios. Também reduz a excitabilidade neuronal ao ativar canais de K^+ retificadores de influxo ativados pela proteína G (GIRK), bem como potencializa a atividade do canal de potássio ativado por cálcio (BK).

Os efeitos excitatórios do glutamato são inibidos pelo etanol em concentrações que produzem efeitos depressores do SNC *in vivo*. A ativação do receptor NMDA é inibida em concentrações menores do etanol do que as necessárias para afetar os receptores AMPA (ver Capítulo 39). Outros efeitos produzidos pelo etanol incluem aumento dos efeitos excitatórios produzidos pela ativação de receptores nAChR e $5\text{-}HT_3$. A importância relativa desses vários efeitos nos efeitos gerais do etanol no SNC não está clara.

Os efeitos depressores do etanol sobre a função neuronal assemelham-se àqueles da adenosina agindo nos receptores A_1 (ver Capítulo 17). Em sistemas de cultura celular, o etanol aumenta a adenosina extracelular ao inibir a recaptação de adenosina, e há alguma evidência de que a inibição do

transportador de adenosina possa ser responsável por alguns dos seus efeitos no SNC.

Opioides endógenos também têm participação nos efeitos do etanol sobre o SNC, porque estudos tanto em seres humanos quanto em animais mostram que o antagonista de receptor opioide **naltrexona** reduz a recompensa associada ao etanol.

■ Efeitos comportamentais

Os efeitos da intoxicação aguda por etanol em seres humanos são bem conhecidos e incluem fala arrastada, descoordenação motora, aumento da autoconfiança e euforia. O efeito no humor varia entre indivíduos, com a maioria tornando-se barulhenta e mais extrovertida, mas alguns ficando taciturnos e mais recolhidos. Em níveis maiores de intoxicação, o humor tende a ficar altamente lábil, com euforia e melancolia, agressão e submissão geralmente ocorrendo em sucessão. A associação entre consumo de álcool e violência está bem documentada.

O desempenho intelectual, motor e o discernimento sensorial ficam prejudicados pelo etanol, mas os sujeitos geralmente são incapazes de julgar isso por si próprios.[12] Muito esforço foi feito para medir o efeito do etanol no desempenho da condução de veículos na vida real, em vez de testes artificiais sob condições experimentais. Em um estudo americano sobre motoristas urbanos, viu-se que a probabilidade de estar envolvido em um acidente não foi afetada com concentrações sanguíneas de etanol de até 50 mg/100 ml (10,9 mmol/l); com 80 mg/100 ml (17,4 mmol/l), a probabilidade estava aumentada em quatro vezes e com 150 mg/100 ml (32,6 mmol/l), cerca de 25 vezes. Na Escócia, dirigir com uma concentração sanguínea de etanol maior que 50 mg/100 ml é ilegal, enquanto no restante do Reino Unido o limite legal é de 80 mg/100 ml.

A relação entre a concentração plasmática de etanol e o seu efeito é altamente variável. Uma certa concentração produz maior efeito quando a concentração está aumentada do que quando está estável ou diminuída. Um nível significativo de tolerância celular se desenvolve em consumidores habituais, com o resultado de que é necessária uma concentração maior de etanol plasmático para produzir um mesmo efeito. Em um estudo, ocorreu "intoxicação extrema" (avaliada por uma bateria de testes que medeiam fala,

marcha etc.) em 30% dos sujeitos entre 50 e 100 mg/100 ml e em 90% dos sujeitos com mais que 150 mg/100 ml. Em geral, ocorre coma com cerca de 400 mg/100 ml, e morte por insuficiência respiratória é provável em níveis que excedam os 500 mg/100 ml.

O etanol aumenta significativamente – algumas vezes de forma perigosa – os efeitos depressores de muitos outros fármacos no SNC, incluindo benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos e opioides.

■ Neurotoxicidade

Além dos efeitos agudos do etanol no sistema nervoso, a administração crônica também causa dano neurológico irreversível (Harper e Matsumoto, 2005). Isso pode ser decorrente de etanol propriamente dito ou metabólitos como acetaldeído ou ésteres de ácidos graxos, ou deficiências nutricionais (p. ex., de tiamina) que são comuns em alcoólatras. Acredita-se que o consumo excessivo produza maiores danos; provavelmente pelas altas concentrações atingidas de etanol no cérebro e por fases repetidas de abstinência entre os consumos excessivos. Consumidores pesados geralmente apresentam convulsões e podem desenvolver demência irreversível e dano motor associados ao afinamento do córtex cerebral (visível como aumento ventricular), detectável por técnicas de imagem cerebral. Também pode ocorrer degeneração do *vérmis* cerebelar, dos corpos mamilares e outras regiões específicas do encéfalo, assim como neuropatia periférica.

■ Efeitos em outros sistemas

O principal efeito cardiovascular agudo do etanol é produzir vasodilatação cutânea, de origem central, que causa sensação de calor, mas, na verdade, aumenta a perda de calor.[13] Foi proposto que o consumo leve de álcool reduza a incidência de doença arterial coronariana ao aumentar os níveis circulantes de lipoproteínas de alta densidade (HDL), diminuindo, assim, a incidência de aterosclerose (ver Capítulo 24). A noção muito exacerbada de que uma taça de vinho tinto por dia (vinho tinto contém o antioxidante resveratrol) reduz a doença arterial coronariana tem sido criticada nos últimos anos. O consumo moderado de etanol pode proteger contra doença cardíaca isquêmica, especialmente em pessoas mais velhas, talvez por inibir

parcialmente a agregação plaquetária. Esse efeito ocorre com concentrações de etanol no intervalo alcançado por consumo moderado (10 a 20 mmol/l) e provavelmente resulta da inibição da formação do ácido araquidônico a partir do fosfolipídio. No entanto, o consumo de quantidades excessivas de álcool de forma crônica ou intermitente aumenta a pressão arterial, que é um dos fatores de risco mais importantes para ter um infarto ou um AVE.

Diurese é um efeito conhecido do etanol. É causada pela inibição da secreção do hormônio antidiurético, e a tolerância se desenvolve rapidamente, de forma que a diurese não é sustentada. Há inibição semelhante da secreção de ocitocina, que pode alentecer o trabalho de parto.

O etanol aumenta a secreção salivar e gástrica, talvez uma razão para a popularidade de uma taça de xerez antes do jantar em algumas culturas. No entanto, o consumo excessivo de aguardentes causa dano direto na mucosa gástrica, levando à gastrite crônica. Isso, aliado ao aumento da secreção ácida, consiste em fatores para a alta incidência de sangramento gástrico em alcoólatras. A depressão do SNC predispõe a pneumonia por aspiração e formação de abscessos no pulmão. Pancreatite aguda pode se tornar crônica, com a formação de pseudocisto (coleções de fluido no saco peritoneal), má absorção de gordura e, eventualmente, perda de função das células B e diabetes melito dependente de insulina.

O etanol produz uma variedade de efeitos endocrinológicos. Em particular, aumenta a produção de hormônios esteroides ao estimular a adeno-hipófise a secretar hormônio adrenocorticotrófico. Entretanto, o aumento na hidrocortisona plasmática comumente visto em alcoólatras (que leva a uma "síndrome pseudo-Cushing" [ver Capítulo 34]) é parcialmente devido à inibição do metabolismo da hidrocortisona no fígado pelo etanol.

Os efeitos tóxicos agudos no músculo são exacerbados por convulsões e imobilidade prolongada; miosite grave ("rabdomiólise") com mioglobinúria pode levar a insuficiência renal aguda. A toxicidade crônica afeta principalmente o músculo cardíaco, dando origem a cardiomiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca crônica.

O consumo crônico de etanol também pode resultar em imunossupressão, levando ao aumento da incidência de infecções como pneumonia (a vacina pneumocócica é importante em alcoólatras crônicos); e a maior risco de câncer, especialmente de boca, laringe e esôfago.

Alcoólatras do sexo masculino geralmente têm disfunção erétil e mostram sinais de feminilização. Isso está associado à síntese prejudicada de esteroides testiculares, mas a indução de enzimas microssomais hepáticas pelo etanol, com consequente maior taxa de inativação de testosterona, também contribui.

■ Efeitos do etanol no fнgado

Em conjunto com o dano cerebral, o dano hepático é a consequência grave a longo prazo mais comum do consumo excessivo de etanol (Lieber, 1995). O etanol aumenta o acúmulo de gordura no fígado mesmo depois de uma única dose. O aumento do acúmulo de gordura (esteatose hepática) progride para hepatite (*i. e.*, inflamação do fígado) e, eventualmente, para necrose e fibrose hepáticas irreversíveis. A cirrose é o estágio final, com fibrose extensa e focos de hepatócitos em regeneração que não estão corretamente inseridos no sistema sanguíneo e biliar. O desvio do fluxo sanguíneo porta ao redor do fígado cirrótico geralmente causa hipertensão portal e o desenvolvimento de varizes esofágicas, que podem sangrar de maneira súbita e catastrófica.

Com o consumo crônico de etanol, muitos outros fatores contribuem para o dano hepático. Um deles é a desnutrição, uma vez que indivíduos alcoólatras podem substituir muito da sua necessidade calórica a partir do próprio etanol. Trezentos gramas de etanol (o equivalente a uma garrafa de uísque) fornecem cerca de 2.000 kcal, mas, diferentemente de uma dieta normal, não oferecem vitaminas, aminoácidos ou ácidos graxos. A deficiência de tiamina é um fator importante para o dano neurológico crônico. A deficiência de folato (ver Capítulo 26) também é comum em alcoólatras, em geral associada à macrocitose de eritrócitos.

A incidência global de doença hepática crônica é uma função do consumo cumulativo de etanol ao longo de muitos anos. Um aumento na concentração plasmática da enzima hepática γ-glutamil transpeptidase (um marcador da indução do citocromo P450, ver Capítulo 10) geralmente levanta a suspeita de dano hepático relacionado ao etanol, apesar de não ser específica para o etanol.

■ Efeito do etanol no desenvolvimento fetal

A ingestão de álcool, em especial nos 3 primeiros meses da gravidez, aumenta os riscos de abortos, parto prematuro e baixo peso ao nascimento. O efeito adverso no desenvolvimento fetal do consumo mais substancial de etanol durante a gravidez foi demonstrado no início dos anos 1970, quando foi cunhado o termo *síndrome alcoólica fetal* (SAF).

As características da SAF completa incluem:

- Desenvolvimento facial anormal, com olhos afastados, fissuras palpebrais curtas e malares pequenos
- Circunferência craniana reduzida
- Atraso de crescimento
- Atraso mental e anormalidades comportamentais, geralmente sob a forma de hiperatividade e dificuldade com integração social
- Outras anormalidades anatômicas, que podem ser maiores ou menores (p. ex., anormalidades cardíacas congênitas, malformação dos olhos e orelhas).

Um menor grau de dano, conhecido como *distúrbio de desenvolvimento neural associado ao álcool* (DDNA), resulta em problemas comportamentais e déficits cognitivo e motor, normalmente associados a um tamanho reduzido do cérebro. A SAF completa ocorre em cerca de 3 para cada 1.000 nascidos vivos e afeta cerca de 30% das crianças nascidas de mães alcoólatras. É raro com mães que bebem menos de 5 unidades/dia e mais comum nas que bebem em excesso e esporadicamente consomem quantidades muito maiores, resultando em picos de altos níveis de etanol. O DDNA é cerca de três vezes mais comum. Apesar de não haver nenhum nível seguro definido com clareza, não há evidência de que quantidades menores do que cerca de 2 unidades/dia sejam prejudiciais. Não há um período crítico da gravidez no qual o consumo de etanol provavelmente leve a SAF, apesar de um estudo sugerir que a incidência de SAF se correlaciona fortemente com o consumo de etanol no início da gravidez, mesmo antes do reconhecimento da gravidez, sugerindo que não somente mulheres grávidas mas também mulheres com possibilidade de engravidar devam ser orientadas a não beber em excesso. Experimentos em camundongos e ratos

sugerem que o efeito no desenvolvimento facial pode ser produzido bem no início da gravidez (até 4 semanas em seres humanos), enquanto o efeito no desenvolvimento cerebral é produzido depois (até 10 semanas).

Efeitos do etanol



- O **etanol** age como depressor geral do sistema nervoso central de forma semelhante aos agentes anestésicos voláteis, produzindo os conhecidos efeitos da intoxicação aguda
- São postulados diversos mecanismos celulares: aumento da ação de GABA e glicina, inibição da abertura do canal de cálcio, ativação dos canais de potássio e inibição dos receptores NMDA
- Concentrações plasmáticas efetivas:
  – Efeitos limiares: cerca de 20 mg/100 ml (5 mmol/l)
  – Intoxicação grave: cerca de 150 mg/100 ml
  – Morte por insuficiência respiratória: cerca de 500 mg/100 ml
- Os efeitos periféricos principais são diurese autolimitada (redução da secreção de hormônio antidiurético) e vasodilatação cutânea
- Ocorre degeneração neurológica com o consumo pesado e excessivo, causando demência e neuropatias periféricas
- O consumo de etanol a longo prazo causa doença hepática, com progressão para cirrose e insuficiência hepática
- O consumo excessivo durante a gravidez causa prejuízo do desenvolvimento fetal, associado a tamanho pequeno, desenvolvimento facial anormal e outras anormalidades físicas, e atraso mental
- O **etanol** causa tolerância, dependência psicológica e dependência física.

ASPECTOS FARMACOCINŇTICOS

Metabolismo do etanol

O etanol é absorvido rapidamente, com uma quantidade considerável sendo absorvida a partir do estômago. Uma fração substancial é removida pelo metabolismo hepático de primeira passagem. O metabolismo hepático do etanol mostra saturação cinética (ver Capítulos 10 e 11) em concentrações de etanol bem baixas, então a fração de etanol removida diminui, enquanto a concentração que alcança o fígado aumenta. Por isso, se a absorção do etanol for rápida e a concentração na veia porta for alta, a maior parte do etanol escapa para a circulação sistêmica, ao passo que, com absorção lenta, mais do etanol é removido pelo metabolismo de primeira passagem. Este é um motivo pelo qual o consumo de etanol com estômago vazio produz um efeito farmacológico muito mais intenso. O etanol é rapidamente distribuído para o compartimento aquoso, com a taxa de redistribuição dependendo principalmente do fluxo sanguíneo para os tecidos individuais, como com os anestésicos voláteis (ver Capítulo 42).

Cerca de 90% do etanol é metabolizado, com 5 a 10% sendo excretado sem alterações no ar expirado e na urina. Essa fração não é significativa em termos farmacocinéticos, mas fornece a base para estimar a concentração sanguínea de etanol a partir das medições no hálito ou na urina. A proporção das concentrações de etanol no sangue e no ar alveolar, medida ao final de uma expiração profunda, é relativamente constante, com 80 mg/100 ml de etanol no sangue produzindo 35 μg/100 ml no ar expirado; esta é a base para o teste do bafômetro. A concentração na urina é mais variável e fornece medição menos apurada da concentração sanguínea.

O metabolismo do etanol ocorre quase exclusivamente no fígado e principalmente por uma via envolvendo oxidações sucessivas, primeiro para acetaldeído e depois para ácido acético (Figura 49.5). Como o etanol é, muitas vezes, consumido em grandes quantidades (quando comparado com a maioria dos fármacos), em que 1 a 2 mol por dia não é de forma alguma incomum, isso constitui uma carga considerável nos sistemas oxidativos hepáticos. A oxidação de 2 mol de etanol consome cerca de 1,5 kg do cofator dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NAD^+). A disponibilidade do NAD^+ limita a taxa de oxidação do etanol para cerca de 8 g/h em um adulto normal, independentemente da concentração de etanol (Figura 49.6), levando o processo a evidenciar cinética de saturação (ver Capítulo 11).

Também leva à competição entre o etanol e outros substratos metabólicos para as reservas disponíveis de NAD^+, o que pode ser um fator no dano hepático induzido pelo etanol (ver Capítulo 58). O metabólito intermediário, acetaldeído, é um composto reativo e tóxico, e isso também pode contribuir para a hepatotoxicidade. Ocorre, ainda, um pequeno grau de esterificação do etanol com vários ácidos graxos nos tecidos, e estes ésteres também podem contribuir para a toxicidade a longo prazo.

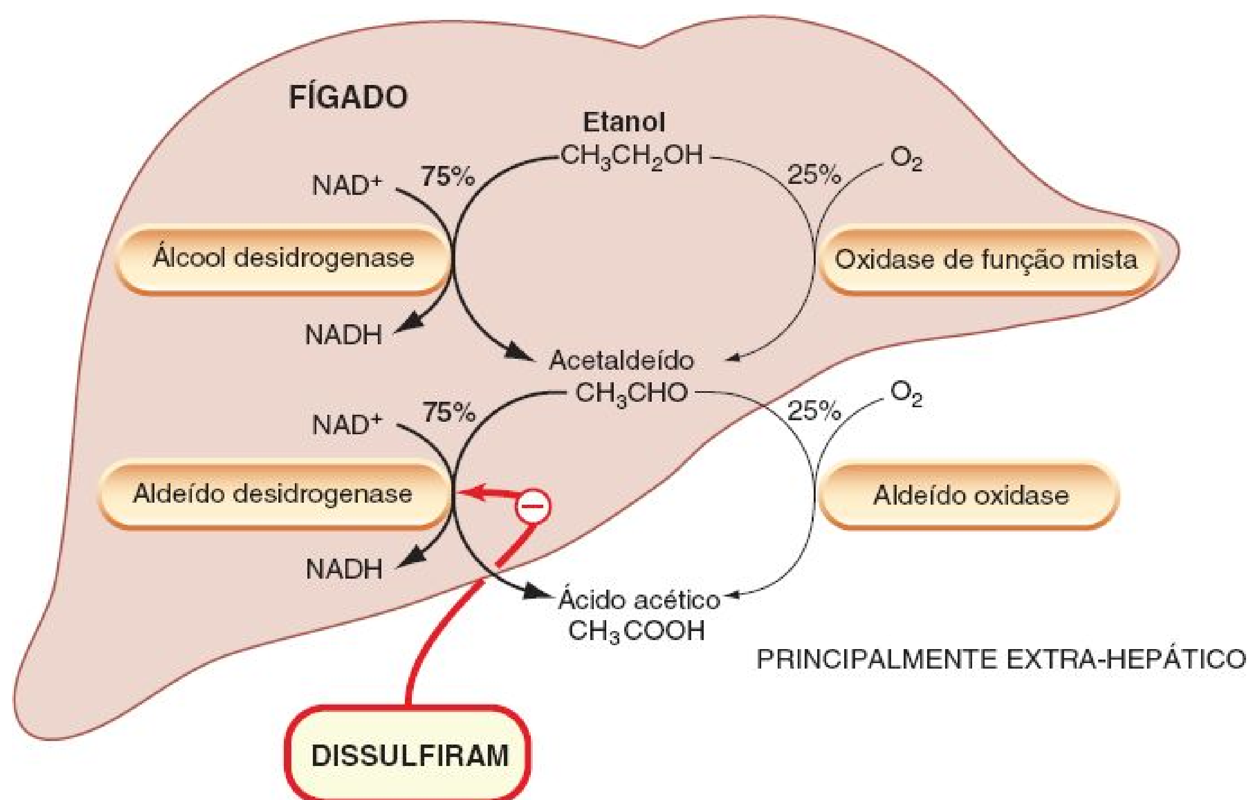


Figura 49.5 **Metabolismo do etanol.** *NAD*, dinucleotídio de nicotinamida e adenina.

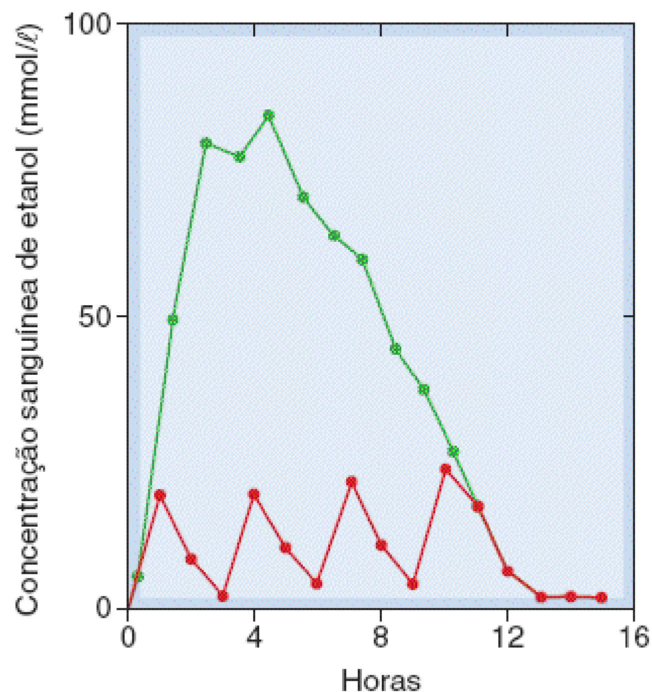


Figura 49.6 Cinética de ordem zero da eliminação do etanol em camundongos. Foi administrado etanol por via oral para os camundongos (104 mmol/kg), em dose única ou dividido em quatro doses. A dose única resulta em uma concentração mais elevada e mais sustentada de concentração sanguínea de etanol do que a mesma quantidade oferecida em doses divididas. Observe que, após a dose única, a concentração de etanol cai linearmente, com a taxa de declínio semelhante após uma dose pequena ou grande, devido ao fenômeno de saturação. (De Kalant, H. *et al*., 1975. Biochem. Pharmacol. 24, 431.)

A *álcool desidrogenase* é uma enzima citoplasmática solúvel, confinada principalmente às células hepáticas, que oxida o etanol ao mesmo tempo que reduz o NAD^+ a NADH (ver Figura 49.5). O metabolismo do etanol leva à diminuição da proporção de NAD^+ para NADH, e isso traz outras consequências metabólicas (p. ex., aumento do lactato e alentecimento do ciclo de Krebs). A limitação imposta pela taxa de regeneração limitada de NAD^+ no metabolismo do etanol tem levado a tentativas de encontrar um agente de "sobriedade" que funcione regenerando NAD^+ a partir de NADH. Um desses agentes é a frutose, que é reduzida por uma enzima que necessita de NADH. Em altas doses, causa um aumento mensurável na taxa do

metabolismo do etanol, mas não o suficiente para ter um efeito na taxa de retorno à sobriedade.

Normalmente, apenas uma pequena parcela do etanol é metabolizada pelo sistema de oxidase de função mista microssômico (ver Capítulo 10), mas há indução desse sistema em alcoólatras. O etanol pode afetar o metabolismo de outros fármacos que são metabolizados pelo sistema de oxidase de função mista (p. ex., **fenobarbital**, **varfarina** e **esteroides**), com um efeito inibitório inicial produzido por competição, seguido de potencialização devido à indução enzimática.

Quase todo o acetaldeído produzido é convertido a acetato no fígado pela *aldeído desidrogenase* (ver Figura 49.5). Normalmente, apenas um pouco de acetaldeído escapa do fígado, proporcionando uma concentração sanguínea de acetaldeído de 20 a 50 μmol/l após uma dose intoxicante de etanol em seres humanos. O acetaldeído circulante em geral tem pouco ou nenhum efeito, mas a concentração pode se tornar muito maior sob certas circunstâncias e produzir efeitos tóxicos. Isso ocorre se a aldeído desidrogenase for inibida por fármacos como **dissulfiram**. Na presença de dissulfiram, que não produz nenhum efeito marcante quando administrado isoladamente, o consumo de etanol é seguido de uma reação grave que compreende ruborização, taquicardia, hiperventilação e consideráveis pânico e angústia, devido ao acúmulo excessivo de acetaldeído na corrente sanguínea. Essa reação é extremamente desagradável, mas geralmente não é perigosa, pelo menos em consumidores saudáveis, e o dissulfiram pode ser usado como terapia de aversão para desencorajar o uso de etanol. Alguns outros fármacos (p. ex., **metronidazol**; ver Capítulo 52) produzem reações semelhantes. Curiosamente, uma medicação fitoterápica chinesa tradicionalmente usada para curar alcoólatras contém **daidzina**, um inibidor específico da aldeído desidrogenase.[14]

■ Fatores genʺticos

Em 50% da população asiática, há expressão de uma variante genética inativa de uma das isoformas de aldeído desidrogenase (ALDH-2); tais indivíduos apresentam reação semelhante ao dissulfiram após o álcool, e a incidência de alcoolismo neste grupo é extremamente baixa (Tyndale, 2003).

■ Metabolismo e toxicidade do metanol e do etilenoglicol

▼ O metanol é metabolizado da mesma forma que o etanol, mas produz formaldeído em vez de acetaldeído no primeiro passo da oxidação. O formaldeído é mais reativo do que o acetaldeído e reage rapidamente com proteínas, causando a inativação das enzimas envolvidas no ciclo do ácido tricarboxílico. É convertido em outro metabólito tóxico, o ácido fórmico. Este, ao contrário do ácido acético, não pode ser utilizado no ciclo do ácido tricarboxílico e é passível de causar dano tecidual. A conversão de álcoois para aldeídos ocorre não somente no fígado, mas também na retina, catalisada pela desidrogenase responsável pela conversão retinol-retinal. A formação de formaldeído na retina é responsável por um dos principais efeitos tóxicos do metanol, especificamente cegueira, que pode ocorrer após a ingestão de doses tão baixas quanto 10 g. A produção de ácido fórmico e a desorganização do ciclo do ácido tricarboxílico também produzem acidose grave.

O metanol é usado como um solvente industrial e também para adulterar o etanol industrial para torná-lo impossível de beber. Envenenamento com metanol é bastante comum, e este era tratado com a administração de altas doses de etanol, que age retardando o metabolismo do metanol pela competição com a álcool desidrogenase. O **fomepizol** inibe a álcool desidrogenase e é o preferido atualmente, se disponível. Tal tratamento pode ser feito em conjunto com hemodiálise para remover metanol inalterado, que tem um pequeno volume de distribuição.

Envenenamento com etilenoglicol, usado em fluido anticongelante e de freios automotivos, é uma emergência médica. É rapidamente absorvido a partir do intestino e metabolizado a glicolato e depois mais lentamente a oxalato. O glicolato interfere nos processos metabólicos e produz acidose

metabólica. Afeta cérebro, coração e rins. O tratamento é feito com fomepizol ou, de forma cuidadosa, com etanol,[15] e hemodiálise.

TOLERBNCIA E DEPENDKNCIA

A tolerância aos efeitos do etanol pode ser demonstrada tanto em seres humanos quanto em animais de laboratório, na grandeza de redução na potência de duas a três vezes ocorrendo ao longo de 1 a 3 semanas de administração continuada de etanol. Uma pequena parte disso deve-se à eliminação mais rápida do etanol. O principal componente é a tolerância celular, responsável por uma diminuição de praticamente duas vezes na potência e que pode ser observada *in vitro* (p. ex., ao medir o efeito inibitório do etanol na liberação de transmissores dos sinaptossomos), bem como *in vivo*. O mecanismo desta tolerância não é conhecido. A tolerância ao etanol está associada à tolerância a muitos agentes anestésicos, e em geral é difícil anestesiar alcoólatras.

Metabolismo do etanol 

- O **etanol** é metabolizado principalmente pelo fígado, primeiro pela álcool desidrogenase a acetaldeído, e depois pela aldeído desidrogenase a acetato. Cerca de 25% do acetaldeído é metabolizado extra-hepaticamente
- Pequenas quantidades de **etanol** são excretadas na urina e no ar expirado
- O metabolismo hepático demonstra cinética de saturação, principalmente por causa da disponibilidade limitada da dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NAD^+). A taxa máxima do metabolismo do **etanol** é de cerca de 10 ml/h. Sendo assim, a concentração plasmática cai de forma linear e não exponencial
- O acetaldeído pode produzir efeitos tóxicos. A inibição da aldeído desidrogenase pelo **dissulfiram** acentua náuseas etc., causada pelo acetaldeído, e pode ser usada na terapia de aversão
- De forma semelhante, o **metanol** é metabolizado a ácido fórmico, que é tóxico, especialmente para a retina
- A população asiática tem uma taxa elevada de polimorfismo de álcool e aldeído desidrogenase, associadas ao alcoolismo e à intolerância ao álcool, respectivamente.

A administração crônica de etanol produz várias mudanças nos neurônios do SNC, que tendem a se opor aos efeitos celulares agudos que ela produz. Há uma pequena redução na densidade dos receptores $GABA_A$ e uma proliferação de canais de cálcio regulados por voltagem e receptores NMDA.

Uma síndrome de abstinência física bem-definida desenvolve-se em resposta à retirada do etanol. Assim como com a maioria das substâncias que causam dependência, isso provavelmente é importante como fator a curto prazo na sustentação do hábito do fármaco, mas outros fatores (principalmente psicológicos) são mais importantes a longo prazo (ver Capítulo 50). A síndrome de abstinência física geralmente se resolve após alguns dias, mas a fissura pelo etanol e a tendência à recaída duram muito

mais tempo. O tratamento da dependência ao álcool está descrito no Capítulo 50.

A síndrome da abstinência física em seres humanos, na sua forma grave, se desenvolve após cerca de 8 horas. No primeiro estágio, os principais sintomas são tremor, náuseas, suores, febre e, algumas vezes, alucinações. Estas duram cerca de 24 horas. Esta fase pode ser seguida por convulsões (“convulsões de rum”). Ao longo dos dias seguintes, desenvolve-se a condição de *delirium tremens*, na qual o paciente se torna confuso, agitado e geralmente agressivo, podendo sofrer alucinações muito mais graves. O tratamento dessa emergência médica é com sedação com altas doses de benzodiazepínicos como o **clordiazepóxido** (ver Capítulo 45) associado a altas doses de tiamina.

CANABINOIDES SINTЙTICOS

O sistema canabinoide endógeno e os canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* (fitocanabinoides) são descritos em detalhes no Capítulo 20. Aqui, vamos focar nos canabinoides sintéticos, que têm nomes como *Spice, K2* ou *Black Mamba.* As estruturas químicas dos canabinoides sintéticos são variadas, com mais de 10 famílias químicas tendo sido descritas (Davidson *et al.*, 2017). Alguns se originaram de tentativas legítimas de indústrias farmacêuticas para desenvolver novos compostos analgésicos, porém, mais recentemente, outros vêm sendo desenvolvidos por motivos puramente não medicinais. Os canabinoides sintéticos são comumente pulverizados em material fitoterápico e fumados, mas também estão disponíveis na forma de cristal e pó. Eles são agonistas no receptor canabinoide CB_1, o alvo por meio do qual o **Δ^9-tetra-hidrocanabinol** (THC), o principal ingrediente psicoativo na *Cannabis*, exerce os seus efeitos. Diz-se que os canabinoides sintéticos exercem uma ativação “mais forçada” do receptor CB_1, de modo que os usuários com frequência ficam parecidos com zumbis ou catapléticos. Isso pode explicar a sua popularidade entre os desabrigados e os prisioneiros na prisão, permitindo a eles um tempo para fugir das suas vidas cotidianas.

Diferentemente da *Cannabis* em si, os canabinoides sintéticos são bastante perigosos e podem levar a alucinações, episódios psicóticos, convulsões e morte. As razões exatas para tais efeitos tóxicos não são

conhecidas. Eles podem ter efeitos “fora do alvo”, não relacionados às suas ações nos receptores CB_1. Além disso, quando fumados, os compostos originais estão sujeitos à pirólise, dando origem a derivados inesperados, que podem ser responsáveis por alguns dos efeitos prejudiciais. O controle de qualidade não é uma prioridade para os produtores desses agentes, podendo haver contaminantes tóxicos em lotes eventuais de produtos químicos.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Referência geral

Miller, R.J., 2015. Drugged: The Science and Culture Behind Psychotropic Drugs. Oxford University Press. (*Um conto divertido sobre o uso de fármacos psicoativos*)

Estimulantes

Docherty, J.R., Green, A.R., 2010. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. Br. J. Pharmacol. 160, 1029–1044.

Fredholm, B.B., Battig, K., Holmes, J., et al., 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol. Rev. 51, 83–133. (*Artigo abrangente de revisão cobrindo os aspectos farmacológicos, comportamentais e sociais*)

Green, A.R., King, M.V., Shortall, S.E., Fone, K.C., 2012. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxy-methamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. Br. J. Pharmacol. 166, 1523–1536.

Heal, D.J., Cheetham, S.C., Smith, S.L., 2009. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. Neuropharmacology 57, 608–618. (*Revisa vários aspectos da farmacologia dos fármacos usados para tratar TDAH*)

Nicotina

De Biasi, M., Dani, J.A., 2011. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. Annu. Rev. Neurosci. 34, 105–130.

Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., et al., 2008. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature 452, 633–637. (*Artigo original mostrando uma ligação genética entre câncer e polimorfismos de nucleotídio único no receptor de nicotina*)

Le Foll, B., Goldberg, S.R., 2005. Control of the reinforcing effects of nicotine by associated environmental stimuli in animals and humans. Trends Pharmacol. Sci.

26, 287–293.

Leslie, F.M., Mojica, C.Y., Reynaga, D.D., 2013. Nicotinic receptors in addiction pathways. Mol. Pharmacol. 83, 753–758.

Wonnacott, S., Sidhpura, N., Balfour, D.J.K., 2005. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 53–59. (*Revisão útil sobre os efeitos agudos e a longo prazo da nicotina no SNC*)

Intensificadores da cognição

Battleday, R.M., Brem, A.K., 2015. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: a systematic review. Eur. Neuropsychopharmacol. 25, 1865–1881. (*Uma revisão sistemática dos artigos de pesquisa publicados que avaliam o efeito do modafinila em indivíduos não cansados*)

Collingridge, G.L., Volianskis, A., Bannister, N., et al., 2013. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. Neuropharmacology 64, 13–26.

De Mei, C., Ramos, M., Litaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D_2 receptors. Curr. Opin. Pharmacol. 9, 53–58.

D'Angelo, L.S.C., Savulich, D., Sahakian, B.J., 2017. Lifestyle use of drugs by healthy people for enhancing cognition, creativity, motivation and pleasure. Br. J. Pharmacol. 174, 3257–3267.

Harms, J.E., Benveniste, M., Maclean, J.K., Partin, K.M., Jamieson, C., 2013. Functional analysis of a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors derived from a structure-based drug design strategy. Neuropharmacology 64, 45–52.

Psicodélicos

Carhart-Harris, R.L., Goodwin, G.M., 2017. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. Neuropsychopharmacol. 42, 2105–2113. (*Uma discussão interessante entre dois cientistas de destaque com visões diferentes sobre o tema*)

Nichols, D.E., 2004. Hallucinogens. Pharmacol. Ther. 101, 131–181. (*Artigo de revisão abrangente, com foco nos receptores 5-*HT_{2A} *como alvo dos fármacos psicotomiméticos*)

Etanol

Garbutt, J.C., 2009. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. J. Subst. Abuse Treat. 36, S15–S21. (*Revisa tratamentos atuais e possíveis novas abordagens*)

Harper, C., Matsumoto, I., 2005. Ethanol and brain damage. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 73–78. (*Descreve os efeitos deletérios na função cerebral do uso abusivo de álcool a longo prazo*)

Harris, R.A., Trudell, J.R., Mihic, S.J., 2008. Ethanol's molecular targets. Sci. Signal. 1, re7. (*Breve revisão das possíveis ações moleculares do álcool relevantes para seus efeitos no cérebro*)

Lieber, C.S., 1995. Medical disorders of alcoholism. N. Engl. J. Med. 333, 1058–1065. (*Revisão com foco no dano hepático induzido por etanol em relação ao metabolismo do etanol*)

Spanagel, R., 2009. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behaviour. Physiol. Rev. 89, 649–705. (*Artigo de revisão abrangente, muito útil para referência*)

Tyndale, R.F., 2003. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. Ann. Med. 35, 94–121. (*Revisão detalhada dos vários fatores genéticos implicados nos hábitos de consumo de álcool e nicotina*)

Substâncias dissociativas

Morgan, C.J., Curran, H.V., 2012. Ketamine use: a review. Addiction 107, 27–38. (*Revisão extensa do uso atual de cetamina e dos perigos associados ao seu uso*)

Morris, B.J., Cochran, S.M., Pratt, J.A., 2005. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 101–106. (*Revisão defendendo que o bloqueio do canal NMDA pela fenciclidina assemelha-se à esquizofrenia humana*)

Canabinoides sintéticos

Davidson, C., Opacka-Juffry, J., Arevalo-Martin, A., Garcia-Ovejero, D., Molina-Holgado, E., Molina-Holgado, F., 2017. Spicing up pharmacology: a review of synthetic cannabinoids from structure to adverse events. Adv. Pharmacol. 80, 135–168. (*Fornece detalhes das estruturas químicas dos canabinoides sintéticos e descreve seus efeitos adversos*)

[1] Como discutido no Prefácio deste livro, nos Capítulos 49 e 50, em que se descreve principalmente o uso de drogas ilícitas, usamos nomes e grafias comuns (p. ex., heroína) em vez de sua denominação comum internacional recomendada (3,6-diacetil morfina).

[2] Nos anos 1860, um farmacêutico de Córsega, Mariani, inventou bebidas que continham cocaína, Vin Mariani e Thé Mariani, que eram vendidas com grande sucesso como tônicos. Imitadores rapidamente o seguiram, e o Thé Mariani se tornou o precursor da Coca-Cola. Em 1903, a cocaína foi retirada da Coca-Cola devido à sua crescente associação com o vício e a criminalidade.

[3] Os sintomas de abstinência da cafeína são uma causa bem reconhecida de efeitos adversos (cefaleia, irritabilidade) em unidades residenciais de ensaios clínicos de fase I, onde bebidas contendo cafeína são rotineiramente proibidas.

[4] Da planta *Nicotiana*, em homenagem a Jean Nicot, embaixador francês em Portugal que apresentou sementes ao rei francês em 1560, tendo sido persuadido pelos nativos da América do Sul sobre os valores medicinais do fumo das folhas de tabaco. Acreditava-se que o tabagismo protegesse de doenças, especialmente da peste.

[5] No entanto, os tabagistas se adaptam fumando mais cigarros com baixo teor de alcatrão e inalando mais profundamente para manter o seu consumo de nicotina.

[6] Isso também pode explicar a razão por que, no passado, homens fumavam charutos enquanto conversavam e bebiam após o jantar.

[7] A nicotina vinda da fumaça do charuto é absorvida através da mucosa oral, mas os charutos proporcionam uma dose muito maior por tragada do que os cigarros, de forma que uma quantidade substancial entra apesar da pequena fração absorvida.

[8] Um novo fenômeno é a “microdosagem”, com quantidades muito pequenas de substâncias psicodélicas como LSD, psilocibina ou mescalina (p. 634), com espaço de poucos dias, com o intuito de melhorar a concentração, a

criatividade e a solução de problemas. Com doses tão baixas, os usuários não vivenciam efeitos psicodélicos. Estudos científicos adequadamente controlados são necessários para determinar se essa forma de ingestão é realmente eficaz.

[9] Uma das tentativas mais bizarras envolve aranhas, cujas teias elegantemente simétricas se tornam emaranhadas e erráticas se os animais forem tratados com LSD. Procure na rede (da internet, não a aracnídea) por "aranhas LSD" para ver imagens.

[10] Em ensaios clínicos de fase I sobre agonistas sintéticos do receptor opioide como potenciais agentes analgésicos, houve relatos de que as substâncias induziram a um sentimento de disforia. Talvez os voluntários "normais" naqueles ensaios tenham ficado perturbados com as alucinações que provavelmente tiveram. Interessante que um agonista de ocorrência natural tenha agora se tornado fármaco de uso abusivo.

[11] Em alguns países, o etanol é classificado como alimento e não substância farmacologicamente ativa! Isso reflete o poder da influência da indústria do álcool. O etanol preenche os critérios para "O que é um fármaco?", mostrados no Capítulo 1.

[12] Foi pedido a motoristas de ônibus para dirigirem por um espaço que eles selecionaram como o mínimo para que o seu ônibus passasse; o etanol não só fez com que eles batessem em barreiras com mais frequência em qualquer seleção de espaço, como também os fez selecionar espaços mais estreitos, com frequência mais estreitos que o ônibus.

[13] A inacreditável imagem de um grande cão são-bernardo carregando um pequeno barril de conhaque ao redor do pescoço para reanimar vítimas de avalanche foi criada pelo pintor inglês Edwin Landseer, que, em 1820, produziu uma pintura chamada "Mastim Alpino Reanimando um Viajante Aflito". Com o seu senso de olfato apurado, tais cachorros eram úteis para procurar pessoas enterradas debaixo da neve, mas beber um golinho de conhaque somente teria aumentado a perda de calor da vítima.

[14] Em *hamsters* (que consomem álcool espontaneamente em quantidades que iriam derrotar mesmo o bebedor de duas pernas mais durão, mas continuam,

pelo que se pode dizer em se tratando de um *hamster*, completamente sóbrios), a daidzina inibe o consumo de álcool de forma marcante.

[15] Ao se deparar com uma emergência de um cachorro com envenenamento por etilenoglicol no meio da noite, um colega veterinário conhecido de um dos autores correu ao supermercado local e comprou uma garrafa de vodka – o cachorro sobreviveu!

50 Uso Abusivo e Dependência de Substâncias

CONSIDERA3XES GERAIS

Em outros capítulos, consideramos a forma como as substâncias que são consumidas (uso abusivo) por serem prazerosas (hedônicas) exercem os seus efeitos profundos. Neste capítulo, focamo-nos em fatores que se relacionam especificamente com o uso abusivo de substâncias (p. ex., vias de administração, malefícios envolvidos com a ingestão de substância) e a razão pela qual algumas substâncias de uso abusivo produzem dependência (adicção). Finalmente, são descritos tratamentos farmacológicos para esta dependência. O uso de substâncias em esporte e fisiculturismo é discutido no Capítulo 59.

Os motivos pelos quais o uso de uma substância particular é considerado um problema para a sociedade – e, portanto, considerado "uso abusivo de substância" – são complexos e vão muito além dos limites deste livro. A substância e sua atividade farmacológica são apenas o ponto de partida. Para muitas substâncias de uso abusivo, mas não todas, o uso continuado leva à dependência (adicção).

CONSUMO E USO ABUSIVO DE SUBSTBNCIAS

Uma série de termos é usada, por vezes com intercâmbios e de forma incorreta, para descrever o uso de substâncias e as consequências da

autoadministração. Os termos que devem ser evitados estão descritos na Tabela 50.1. Outros termos, mais úteis, estão definidos ao longo do texto.

Um vasto e crescente conjunto de substâncias é usado para alterar o humor e a percepção.[1] Este inclui aquelas que também são usadas como medicamentos, por exemplo, ansiolíticos (ver Capítulo 45), opioides (ver Capítulo 43) e anestésicos gerais (ver Capítulo 42), tais como canabinoides (ver Capítulo 20), e as sem indicações clínicas descritas no Capítulo 49. Solventes orgânicos voláteis (presentes em colas e aerossóis), consumidos por inalação, também são classificados como drogas de uso abusivo. A popularidade de cada uma varia entre diferentes sociedades por todo o mundo, e dentro da mesma sociedade a popularidade difere entre grupos distintos de indivíduos.[2] Com frequência, os utilizadores irão tomar mais de uma droga de modo concomitante (p. ex., utilizadores de heroína irão injetar cocaína e heroína juntas, uma atividade conhecida como *speedballing*) ou sequencialmente. O uso sequencial é muitas vezes realizado com o objetivo de diminuir os efeitos adversos quando este diminui o efeito da primeira substância (p. ex., uso de benzodiazepínicos quando diminui o efeito de estimulantes). O policonsumo de substâncias é uma área muito pouco pesquisada quanto ao motivo de isso ser feito, à forma como as diferentes substâncias interagem e ao potencial malefício que daí possa surgir. Por exemplo, o etanol altera o metabolismo da cocaína, resultando na produção de *cocaetileno*, que é mais potente que a cocaína e tem uma toxicidade cardiovascular potencialmente mais elevada.

As substâncias de uso abusivo consistem em um grupo farmacológico extremamente heterogêneo; podemos encontrar pouco em comum em nível molecular e celular entre, por exemplo, **morfina**, **cocaína** e **LSD** (dietilamida do ácido lisérgico). O que as liga é o fato de as pessoas considerarem os seus efeitos prazerosos (hedônicos), tendendo a querer repetir a experiência. A experiência da substância pode tomar a forma de euforia intensa, elevação de humor, alucinações, estimulação, sedação ou calma, dependendo da substância específica consumida. Nesse sentido, o uso de substâncias pode ser descrito como *procura de emoção*. A maior parte desses consumidores, no entanto, tem problemas de saúde mental em curso e, para eles, o consumo é uma forma de escapar da realidade, o que pode ser descrito como *automedicação*.

A popularidade e a disponibilidade das substâncias têm mudado com o tempo. Por exemplo, ao longo dos últimos 20 anos, a epidemia de opioides nos EUA foi alimentada inicialmente pela facilidade de obtenção de prescrição de opioides como a **oxicodona**, e mais recentemente pela disponibilidade de **fentanila** de produção ilícita, de modo que, em 2016, nos EUA, de mais de 50.000 mortes decorrentes de superdosagem, cerca de 38% deveram-se à fentanila e a fármacos relacionados, 27% a opioides prescritos e apenas 29% à **heroína** (nome oficial, diamorfina). A situação é diferente em outros países, como o Reino Unido, onde o uso abusivo de oxicodona e fentanila é ainda relativamente incomum.

O uso de substâncias envolve efeitos no cérebro que podem ser tanto agudos quanto crônicos (Figura 50.1). O efeito agudo imediato no humor é o motivo pelo qual a substância é consumida. Para algumas substâncias (p. ex., **anfetaminas**, ver Capítulo 49), isso pode ser seguido de uma fase rebote ou deprimida. O uso persistente de uma substância pode levar ao uso compulsivo (adicção – um estado complexo que envolve dependência psicológica e fisiológica) e ao desenvolvimento de tolerância. A dependência psicológica pode dar origem a desejo intenso de consumo mesmo quando o usuário já está livre de substâncias durante meses ou anos.

ADMINISTRA3EO DE SUBSTBNCIAS

Para substâncias que induzem sentimentos fortes de euforia, existem dois componentes da experiência: um efeito inicial rápido (o *rush* ou *buzz*) e um efeito prazeroso mais prolongado (o *high*) que pode, em alguns casos (p. ex., **gabapentina/pregabalina** ou opioides), ser acompanhado por um período de sedação (*gouching*). A intensidade do efeito inicial é determinada por quão rápido a substância entra no cérebro e ativa o seu mecanismo efetor. Para muitos consumidores casuais, a facilidade de administração define a maneira como a substância é administrada (p. ex., fumar, engolir ou aspirar uma substância é relativamente fácil). No entanto, para outros utilizadores que procuram uma experiência mais intensa, a via de administração e a escolha da substância individual tornam-se importantes. A injeção intravenosa ou o ato de fumar resulta em absorção mais rápida do que quando é tomada oralmente. Heroína, cocaína, anfetaminas, tabaco e *Cannabis* são todas consumidas por uma ou outras destas vias. A heroína é

mais popular como droga de uso abusivo do que a morfina. Isso acontece porque ela entra no cérebro mais rapidamente do que a morfina. No entanto, a heroína não interage com receptores opioides, mas é rapidamente desacetilada a 6-acetilmorfina e morfina, ambas agonistas de receptores μ opioides (ver Capítulo 43).

Tabela 50.1 **Glossário de termos frequentemente usados e “abusados”.**

Dependente	Pessoa para quem o desejo de sentir os efeitos de uma droga ultrapassa qualquer consideração pelos graves problemas físicos, sociais ou psicológicos que esta possa causar ao indivíduo ou a outros. Frequentemente usado em círculos não científicos para conferir intenção criminosa, tendo, portanto, caído em desfavor para aqueles envolvidos no tratamento de pessoas com problemas com drogas
Mau uso de drogas	Uso de substâncias sem indicações clínicas (embora alguns não considerem o consumo de substâncias para alterar o humor/induzir alucinações como “mau uso” ou “uso abusivo”)
Drogado	Termo pejorativo para alguém que é dependente de uma droga
Narcóticos	Termo originalmente usado para descrever os opioides, uma vez que induzem o sono (narcose). Posteriormente, esse termo começou a ser usado por não cientistas para descrever uma ampla gama de substâncias de uso abusivo (incluindo a cocaína, que é um estimulante!)
Uso de drogas recreativas	Originalmente usado para descrever todo o uso abusivo de droga, agora é, algumas vezes, usado para descrever o uso de drogas no contexto de bares/clubes/discotecas
Uso de substâncias	Alguns governos não consideram o etanol ou solventes químicos como drogas ilícitas, sendo o “uso de substâncias” (ou “uso abusivo de substâncias”) usado para incluir tais agentes



Figura 50.1 Um esquema simplificado do ciclo recorrente da dependência de substâncias.

MALEFHCIOS DAS SUBSTBNCIAS

Todas as substâncias de uso abusivo são prejudiciais, com gravidade variável. Os efeitos adversos podem ser o resultado de uma superdosagem (p. ex., depressão respiratória produzida por opioides), de efeitos em diferentes tecidos do cérebro (p. ex., necrose do septo nasal resultante do uso crônico de cocaína), da via de administração (p. ex., HIV e outras infecções em usuários de drogas que partilham agulhas), de efeitos não relacionados com ações específicas da substância (p. ex., carcinogenicidade do fumo do tabaco, dor vesical grave em usuários regulares de **cetamina**) ou do uso para propósitos ilegais (p. ex., **flunitrazepam** ou **γ-hidroxibutirato**[**GHB**] como drogas de estupro). Muitos grandes malefícios estão relacionados com a capacidade de algumas substâncias de induzir dependência (p. ex., psicoestimulantes, opioides, etanol e tabaco) ou de revelar suscetibilidade à doença psicótica em alguns indivíduos (p. ex., anfetaminas e *Cannabis*).

Uma tentativa de produzir uma escala racional de malefício, com base na avaliação de um painel de peritos em risco físico, responsabilidade de dependência e custo social, foi relatada por Nutt *et al.* (2010), que referiram que essas taxas deveriam influenciar a forma como os governos fiscalizam e punem as pessoas que fornecem e usam substâncias particulares. Como seria

esperado, o etanol, a heroína e a cocaína foram considerados as drogas mais nocivas, com a *Cannabis*, o LSD e o *ecstasy* (**MDMA**, ver Capítulo 49) sendo muito menos – uma ordem que não se reflete na classificação de tais drogas na lei do Reino Unido.[3]

DEPENDMNCIA DE SUBSTBNCIAS

A dependência (adicção) de substâncias descreve a condição humana na qual:

- O consumo se torna compulsivo, tomando precedência sobre outras necessidades
- Há perda de controle sobre a quantidade consumida
- Ocorrem alterações físicas e psicológicas quando o acesso à substância é negado.

Assim, a dependência envolve componentes psicológicos e fisiológicos e pode ser considerada como um processo de três estágios, em torno dos quais os indivíduos dependentes reciclam (ver Figura 50.1). A neurobiologia da dependência de substâncias é descrita em detalhe por Koob e Volkow (2016).

A dependência torna-se um problema quando se torna tão insistente que domina o estilo de vida do indivíduo e afeta a sua qualidade de vida, com o hábito em si causando malefício ao indivíduo ou à comunidade. Exemplos do último são incapacidade mental e lesão hepática causados pelo etanol, as várias doenças associadas ao fumo de tabaco, o elevado risco de infecção das injeções intravenosas (especialmente HIV e hepatite C), o risco sério de superdosagem com a maior parte dos opioides e o comportamento criminoso adotado quando os usuários de substâncias precisam financiar o seu consumo.

Nem todas as substâncias psicoativas induzem dependência grave. As principais indutoras de dependência são nicotina, etanol, opioides, cocaína, anfetaminas e benzodiazepínicos. *Cannabis*, MDMA e substâncias psicodélicas são menos indutoras de dependência.

Nem todas as pessoas que consomem substâncias progridem para dependência. Estudos de famílias mostram claramente que a suscetibilidade

à dependência é uma característica hereditária. Cerca de 50% do risco de se tornar dependente é genético, sendo o restante atribuído ao desenvolvimento (os adolescentes estão em maior risco do que os adultos) e ao ambiente, por exemplo, estresse, pressões sociais e disponibilidade de substâncias. Variantes de muitos genes diferentes podem ter uma pequena contribuição para a suscetibilidade global de um indivíduo para a adicção – um cenário familiar que fornece alguns indicadores para a intervenção terapêutica. Polimorfismos em genes de metabolização de etanol (ver Capítulo 49) são o melhor exemplo de genes que afetam diretamente a tendência para o uso abusivo de uma substância.

Recompensa induzida por substвncia

A característica comum dos vários tipos de substâncias psicoativas que são aditivas é o fato de todas produzirem uma experiência *compensadora* (p. ex., elevação do humor ou sensação de euforia ou calma).

Em estudos animais, em que o estado do humor não pode ser avaliado diretamente, a recompensa manifesta-se como um *reforço positivo*, ou seja, aumento na probabilidade de ocorrência de qualquer comportamento associado com a experiência da substância. Em estudos de *local de preferência condicionado*, os animais recebem uma substância ou placebo e são depois colocados em diferentes ambientes. Subsequentemente, quando testados em um estado livre de substâncias, eles irão passar mais tempo no ambiente associado com uma experiência previamente recompensadora. Outra maneira de determinar se uma substância é recompensadora é testar se os animais a autoadministram por meio do acionamento de uma alavanca para a obtenção. Todas as substâncias produtoras de dependência são autoadministradas por animais experimentais. As substâncias psicodélicas não são, no entanto, normalmente autoadministradas por animais experimentais, o que pode indicar que, ao contrário dos humanos, eles consideram a experiência não recompensadora.

Os humanos têm uma escolha sobre se querem ou não experimentar e continuar a consumir substâncias; portanto, poderá existir um fator de risco ao experimentá-las. Nos testes comportamentais, alguns ratos mostraram ser muito mais impulsivos do que outros (Jupp *et al.*, 2013). Tais ratos impulsivos exibiram uma taxa mais elevada de autoadministração de

cocaína, nicotina, álcool e metilfenidato e tiveram uma expressão menor de receptores de dopamina D_2 e D_3 no núcleo *accumbens* (ver adiante a importância dessa região do cérebro no consumo de substâncias). No entanto, os ratos impulsivos não têm maior tendência para autoadministrarem opioides.

Vias de recompensa

▼ Virtualmente, todas as principais substâncias produtoras de dependência testadas até o momento, incluindo opioides, nicotina, anfetaminas, etanol e cocaína, ativam a *via da recompensa* – a via mesolímbica dopaminérgica (ver Capítulo 40), que se estende, via feixe medial do prosencéfalo, desde a área tegmental ventral (VTA) do mesencéfalo até o núcleo *accumbens* e a região límbica. Embora para algumas dessas substâncias os seus locais primários de ação possam ser em outras partes no encéfalo, todas elevam o nível extracelular de dopamina no núcleo *accumbens*, conforme evidenciado por microdiálise em animais e por técnicas de imagem cerebral *in vivo* em humanos. Os opioides aumentam o disparo dos neurônios dopaminérgicos da VTA por meio da redução da inibição GABAérgica (desinibição) no interior da VTA, enquanto a anfetamina e a cocaína atuam nos terminais nervosos dopaminérgicos no núcleo *accumbens* para liberar dopamina ou prevenir a sua recaptação (ver Capítulo 15). Dado que a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* também é impulsionada por estímulos naturalmente compensadores, como comida, água, sexo e nutrição, parece que as substâncias estão apenas a ativar, ou a superativar, o sistema de prazer do próprio corpo. Em usuários experientes, a antecipação do efeito pode tornar-se suficiente para causar a liberação de dopamina. Paradoxalmente, os estudos de imagem cerebral revelaram que, nos usuários crônicos, o aumento da dopamina pode ser inferior

ao esperado quando comparado com o que é observado em indivíduos iniciantes, mesmo tendo um prazer subjetivo intenso. Isso pode refletir algum grau de sensibilização, mas o mecanismo não é bem compreendido.

A interrupção química ou cirúrgica da via dopaminérgica VTA-*accumbens* altera os comportamentos de procura de substâncias em muitas situações experimentais. A deleção dos receptores D_2 em uma cepa de ratos transgênicos mostrou eliminar as propriedades de recompensa da administração de morfina sem reduzir outros efeitos opioides e não preveniu a ocorrência de sintomas físicos de privação nos animais dependentes de morfina (Maldonado *et al.*, 1997), sugerindo que a via dopaminérgica seja responsável pela recompensa positiva, mas não pelos efeitos de privação negativos. No entanto, os antagonistas dos receptores D_2 (fármacos antipsicóticos; ver Capítulo 47) não foram bem-sucedidos no tratamento da adicção, e evidência mais recente sugere que os receptores D_1 ativados pelo aumento acentuado da liberação de dopamina e, possivelmente, também os receptores D_3 tenham papéis importantes. O desenvolvimento de antagonistas dos receptores D_3 ou agonistas parciais como potenciais tratamentos para o uso abusivo de substâncias está em curso (Maramai *et al.*, 2016).

Dependκncia fнsica

Esta caracteriza-se por uma *síndrome de abstinência* ou de *privação* em que a cessação da administração da substância ou a administração de um antagonista provoca efeitos fisiológicos adversos. Na cessação prolongada da administração da substância, os efeitos da privação podem persistir por um período de dias ou semanas, sendo as respostas de privação precisas características do tipo de substância consumida. A intensidade da síndrome de privação também varia entre substâncias do mesmo tipo, de acordo com as suas características farmacocinéticas. O desejo de evitar ou suprimir a

síndrome de privação aumenta a vontade de consumo. Em indivíduos sob tratamento para dependência (desintoxicação), a intervenção farmacológica pode ser usada para reduzir a intensidade da privação (Tabela 50.2).

▼ Os mecanismos responsáveis pela síndrome de privação foram caracterizados de forma mais completa para a dependência de opioides, mas mecanismos semelhantes podem aplicar-se à abstinência de cocaína e etanol. Em nível celular, os opioides inibem a formação de cAMP, e a privação resulta em um aumento de rebote como resultado da "superativação" da adenilato ciclase, bem como aumento da quantidade desta enzima. Isso resulta na ativação da proteinoquinase A (PKA), no aumento da adenosina como consequência da conversão de cAMP a adenosina e na ativação de um fator de transcrição – proteína de ligação ao elemento de resposta a cAMP (CREB). O aumento na atividade da PKA aumenta a excitabilidade dos terminais nervosos por meio da fosforilação de transportadores de neurotransmissores, elevando a sua condutância iônica (Bagley *et al.*, 2005), bem como aumentando a liberação de neutrotransmissores por ação direta no processo secretor (Williams *et al.*, 2001). A abstinência resulta no aumento da liberação de GABA em várias partes do cérebro, provavelmente por intermédio dos mecanismos descritos anteriormente (Bagley *et al.*, 2011). A liberação de outros neutrotransmissores também é provavelmente aumentada. Por outro lado, os níveis extracelulares elevados de adenosina, que atuam nos receptores pré-sinápticos A_1 (ver Capítulo 17), inibem a liberação de glutamato nas sinapses excitatórias e, portanto, contrariam a hiperexcitabilidade neuronal que ocorre durante a abstinência de substâncias, sugerindo a possibilidade – ainda não provada clinicamente – de que os agonistas da adenosina possam ser úteis no tratamento da dependência. A CREB, que está aumentada no núcleo *accumbens* pela administração prolongada

de opioides ou cocaína, tem papel-chave na regulação de vários componentes de vias de sinalização do cAMP, e os animais transgênicos sem CREB mostraram sintomas de abstinência reduzidos (Chao e Nestler, 2004).

Vários tipos de fármacos terapêuticos, incluindo antidepressivos e agentes antipsicóticos, também produzem sintomas de abstinência com a cessação da administração, mas é importante distinguir esse tipo de fenômeno de "rebote" comumente observado da dependência física associada com substâncias de uso abusivo. Um grau de dependência física é frequente quando os pacientes recebem analgésicos opioides no hospital durante vários dias, mas isso raramente leva à adicção.

Tabela 50.2 **Abordagens farmacológicas ao tratamento da dependência de substâncias.**

Mecanismo	Exemplo(s)
Terapias de substituição	• Metadona (agonista de opioides oral ativo com meia-vida biológica longa) e buprenorfina (agonista parcial de opioides absorvido via sublingual) ou heroína legal para manter os pacientes dependentes de opioides • Adesivos ou pastilhas de nicotina para aliviar os sintomas de abstinência da nicotina
Bloqueio da resposta agradável	• Naltrexona (antagonista de opioides não seletivo) para bloquear os efeitos opioides em pacientes em abstinência • Naltrexona e nalmefeno (agonista de opioides não seletivo/agonista parcial fraco) para reduzir o uso de etanol (presumivelmente pelo bloqueio dos efeitos de opioides endógenos liberados pelo etanol no cérebro) • Mecamilamina (antagonista nicotínico) para bloquear os efeitos da nicotina • Imunização contra a nicotina, cocaína e heroína para produzir anticorpos circulantes (ainda em desenvolvimento)

Terapias aversivas	• Dissulfiram (inibidor da aldeído desidrogenase) para induzir uma resposta desagradável ao etanol
Para aliviar sintomas de privação	• Metadona ou buprenorfina usada a curto prazo para aliviar a privação dos opioides • Ibogaína (um agente psicoativo natural) usado por alguns para reduzir os sintomas de privação de opioides • Agonistas de receptores α_2-adrenérgicos (p. ex., clonidina, lofexidina) para diminuir os sintomas de privação dos opioides, álcool e nicotina • Antagonistas de receptores β-adrenérgicos (p. ex., propranolol) para diminuir a atividade simpática periférica excessiva • Vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico α4β2) para aliviar os sintomas de privação da nicotina. O tratamento pode ser continuado em indivíduos em abstinência para reduzir o risco de recaída • Benzodiazepínicos (p. ex., clorodiazepóxido), clometiazol, topiramato e GHB para aliviar os sintomas de privação do álcool
Redução do uso contínuo de substâncias (pode atuar pela redução da ânsia)	• Bupropiona (antidepressivo com alguma atividade de antagonista de receptor nicotínico) e nortriptilina (antidepressivo inibidor da recaptação de norepinefrina) para reduzir o uso de tabaco • Clonidina (agonista de receptores α_2-adrenérgicos) para reduzir a ânsia por nicotina[a] • Acamprosato (antagonista de receptores de NMDA) para tratar o alcoolismo[a] • Topiramato e lamotrigina (agentes antiepilépticos) para tratar o alcoolismo e o uso de cocaínaa • GHB reduz a ânsia por álcool e cocaína[a] • Baclofeno (agonista de receptores $GABA_B$) reduz o uso de opioides, álcool e estimulantes[a] • Modafinila (inibidor da recaptação de dopamina) para reduzir o uso de cocaína[a] • Ibogaína (alucinógeno natural) reduz a ânsia por estimulantes e

	opioides[a]

[a]A eficácia de agentes na redução do uso continuado de substâncias de uso abusivo além dos listados ainda não foi determinada.

Notas: antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos e antipsicóticos são úteis no tratamento de pacientes que, além do consumo de substâncias, também sofrem de outros transtornos mentais. O antagonista de receptores CB_1 canabinoide rimonabanto, além dos seus efeitos antiobesidade, também reduz o consumo de nicotina, etanol, estimulantes e opioides. No entanto, também induz depressão e o seu uso foi descontinuado.

GHB, ácido γ-hidroxibutírico.

Dependкncia psicolygica

Durante períodos de privação, os indivíduos têm irritabilidade, estresse, ansiedade, depressão do humor e respostas alteradas a experiências que normalmente seriam prazerosas. Tais alterações comportamentais negativas podem ser prolongadas e contribuir para o desejo de voltar ao consumo para escapar desse estado emocional negativo (*emoção negativa*).

A memória de experiências prévias induzidas pela substância pode ser muito intensa e prolongada, dando origem a *ânsia* ou *fissura*; pode levar um indivíduo a consumir a substância novamente – referido como *recaída* – mesmo após um longo período de abstinência (Weiss, 2005). A fissura pode ser desencadeada por estresse ou por sugestão, tal como o ambiente que a pessoa associa com o consumo prévio da substância ou a visualização da parafernália de administração de substâncias (p. ex., um cachimbo de *crack* ou uma seringa). Isso sugere que a aprendizagem associativa pode ser um fator importante na dependência psicológica (Robbins *et al.*, 2008). Foi sugerido que as substâncias alteram a formação de memórias para aumentar a memória da experiência prévia da substância. Nesse aspecto, é interessante que várias substâncias produzam alterações na plasticidade sináptica, uma correlação celular da formação de memória (ver Capítulo 39). Enquanto cocaína, morfina, nicotina e álcool elevam a potenciação a longo prazo (PLP) na VTA por meio do aumento da expressão de receptores AMPA na

membrana plasmática, a cocaína também aumenta a depressão a longo prazo (DLP) no núcleo *accumbens* (Hyman *et al.*, 2006).

Os fatores psicológicos da dependência de substâncias são discutidos com detalhe por Koob e Volkow (2016) e resumidos na Figura 50.2.

Dependência de substâncias 

- A dependência ocorre quando, como resultado da administração repetida da substância, o desejo de sentir seus efeitos se torna compulsivo
- A dependência ocorre com um amplo leque de substâncias psicotrópicas, atuando por intermédio de muitos mecanismos diferentes
- A característica comum das principais substâncias indutoras de dependência é que elas têm uma ação de reforço positivo ("recompensa") associada com a ativação da via dopaminérgica mesolímbica
- A dependência pode ser subdividida nos componentes físico e psicológico
- A dependência física é caracterizada por síndrome de abstinência, que varia em tipo e intensidade para diferentes classes da substância
- A dependência psicológica compreende tanto alterações do humor – irritabilidade, estresse, ansiedade e alterações das respostas a experiências normalmente recompensadoras – quanto ânsia
- A ânsia pode ser desencadeada por estresse ou sugestão em relação a experiências prévias com substâncias e pode ocorrer em indivíduos que estavam livres de substâncias há um período de tempo considerável Com a administração repetida, pode ocorrer tolerância aos efeitos da substância
- Embora fatores genéticos contribuam para o comportamento de procura de substâncias, ainda não foram identificados genes específicos.

TOLERBNCIA

A tolerância (ver Capítulo 2) descreve a diminuição do efeito farmacológico na administração repetida de uma substância – desenvolve-se ao longo do

tempo, tal como o estado de dependência. Não ocorre com todas as substâncias de uso abusivo. Ao contrário do que se pensava inicialmente, acredita-se agora que a dependência física e a tolerância envolvam mecanismos distintos (Bailey e Connor, 2005).

▼ Para fármacos como os opioides, que são agonistas de receptores específicos (ver Capítulo 43), a tolerância celular resulta em parte da dessensibilização dos receptores. Na ativação prolongada por um agonista, o receptor μ é fosforilado por várias quinases intracelulares (Williams *et al.*, 2013) – que dessensibilizam diretamente o receptor ou provocam a ligação de outras proteínas ao receptor, como as arrestinas, que desligam o receptor da sua proteína G (ver Capítulo 3). No animal intacto, a inibição ou eliminação dessas quinases reduz o nível de tolerância.

ABORDAGENS FARMACOLYGICAS AO TRATAMENTO DA DEPENDKNCIA DE SUBSTBNCIAS

Existe uma variedade de diferentes abordagens realizadas para tratar a dependência de substâncias. Exemplos específicos dos fármacos usados são referidos na Tabela 50.2.

- Terapia de substituição, na qual um fármaco de grau medicinal (p. ex., metadona ou buprenorfina para usuários de opioides) é fornecido a longo prazo para "*manter*" o indivíduo, prevenindo que este entre em abstinência e reduzindo, assim, a necessidade/desejo de consumir drogas ilícitas. Esta forma de tratamento mostrou reduzir as atividades ilegais para financiar a compra de drogas ilícitas e reduzir os riscos de saúde associados como a infecção por HIV e hepatite C
- Facilitação da abstinência de substâncias (desintoxicação) por substituição de uma substância da mesma classe da qual a abstinência é menos intensa ou pela administração de outros

fármacos durante o processo de abstinência para reduzir a intensidade dos sintomas de abstinência

- Bloqueio dos efeitos de uma substância de uso abusivo pela administração prévia de um antagonista, de modo que se o indivíduo se desintoxicou, mas recai e consome novamente, ele não irá experienciar os efeitos prazerosos da substância. Para que isso seja bem-sucedido, o antagonista tem de ser de longa ação ou administrado na forma de implante que libera o antagonista durante um período prolongado
- Bloqueio dos efeitos de uma substância de uso abusivo por meio da imunização para produção de anticorpos circulantes. Vacinas contra nicotina, heroína ou cocaína, para induzir a formação de anticorpos que iriam limpar essas substâncias quando elas entrarem na corrente sanguínea, estão em desenvolvimento clínico inicial, embora o progresso esteja lento
- Elaboração de uma desagradável experiência do consumo de substância. O melhor exemplo dessa abordagem é para o etanol, que é rapidamente metabolizado a ácido acético por meio de um processo em dois passos (ver Capítulo 49, Figura 49.5). Dissulfiram, um inibidor da aldeído desidrogenase, inibe o segundo passo, resultando na produção de acetaldeído, que provoca uma resposta desagradável quando o etanol é consumido
- Redução da ânsia por uma substância. Uma variedade de substâncias reduz a ânsia por várias outras. A sua efetividade é uma área de debate e investigação contínuos.

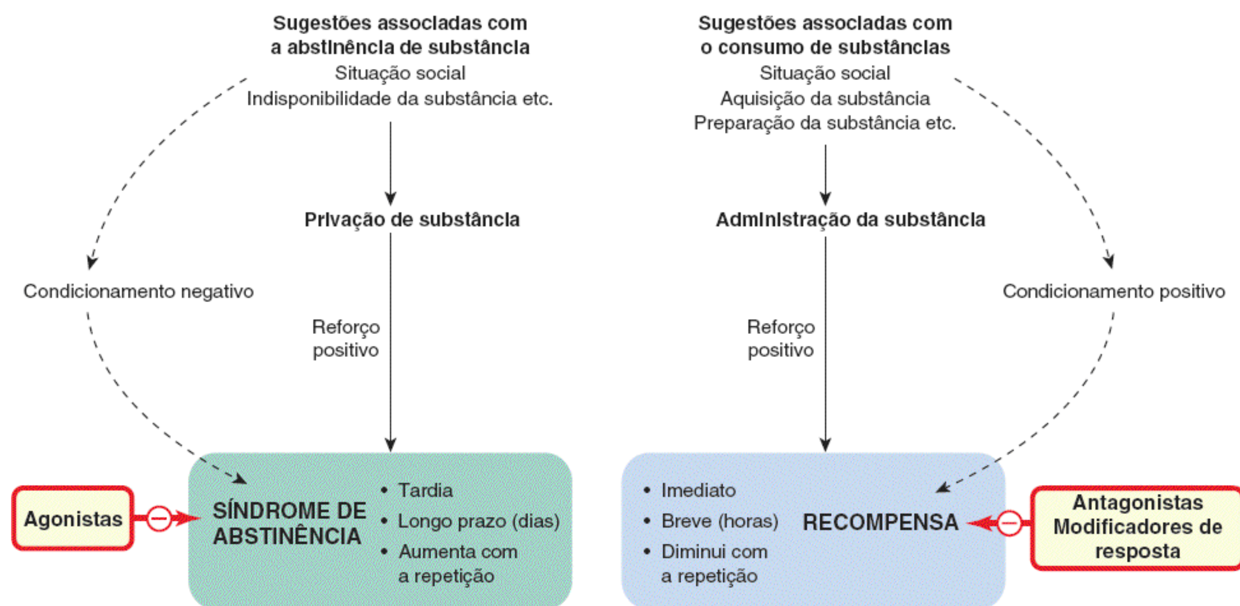


Figura 50.2 **Esquema simplificado de alguns dos fatores psicológicos envolvidos na dependência de substâncias.**

Para os usuários de drogas intravenosas, o fornecimento de agulhas esterilizadas reduz a partilha de agulhas e a disseminação de doenças de transmissão sanguínea como HIV e hepatite C. A superdosagem de opioides resulta em depressão respiratória grave que pode levar à morte. A depressão respiratória induzida por opioides é rapidamente revertida pela injeção intramuscular do antagonista de opioides, **naloxona**. Salas de injeção supervisionada e a distribuição de *kits* de injeção de naloxona na comunidade usuária da droga são formas de reduzir as mortes por superdosagem de opioides.

O uso abusivo de substâncias envolve vários fatores psicossociais e alguns fatores genéticos, bem como mecanismos neurofarmacológicos, e, portanto, embora as abordagens farmacológicas ao tratamento medicamentoso sejam importantes, elas são apenas um componente das abordagens terapêuticas utilizadas. Para informação sobre outras abordagens ao tratamento da adicção de substâncias, os leitores são aconselhados a consultar o *site* do National Institute on Drug Abuse (NIDA) em http://www.nida.nih.gov/.

Uso clínico de fármacos na dependência de substâncias 

Dependência de tabaco

- A **nicotina** a curto prazo é um adjuvante da terapia comportamental em tabagistas decididos a deixar de fumar; a **vareniclina** também é usada como adjuvante, mas foi ligada à ideação suicida
- A **bupropiona** é também efetiva, mas diminui o limiar de convulsões, portanto, está contraindicada em pessoas com fatores de risco para convulsões (e também se existir história de transtorno alimentar).

Dependência de álcool

- Os benzodiazepínicos de longa ação (p. ex., **clorodiazepóxido**) podem ser usados para reduzir os sintomas de abstinência e o risco de convulsões; eles devem ser diminuídos ao longo de 1 a 2 semanas e depois descontinuados devido ao seu potencial de uso abusivo
- O **dissulfiram** é usado como adjuvante da terapia comportamental em alcoólatras devidamente motivados após desintoxicação; está contraindicado para pacientes nos quais a hipotensão seria perigosa (p. ex., aqueles com doença coronariana ou cerebrovascular)
- O **acamprosato** pode ajudar a manter a abstinência; é iniciado assim que a abstinência for atingida e mantido se houver recaída, e é continuado por 1 ano.

Dependência de opioides

- A **naloxona**, um antagonista de opioide competitivo, tornou-se disponível para uso ambulatorial para reverter a depressão respiratória da superdosagem de opioides. Pode ser administrado como *spray* nasal ou injeção intramuscular
- Os agonistas ou agonistas parciais dos opioides (p. ex., respectivamente, **metadona** ou **buprenorfina**) administrados por via oral ou sublingual podem ser substitutos para narcóticos injetáveis, cujos efeitos deletérios sejam atribuíveis à via de administração
- A **naltrexona**, um antagonista de opioides de longa ação, é usado como adjuvante para prevenir a recaída nos dependentes desintoxicados (livres de

opioides durante pelo menos 1 semana)

- A **lofexidina**, um agonista α_2 (cf. **clonidina**; Capítulo 15), é usada a curto prazo (em geral, até 10 dias) a fim de melhorar os sintomas da privação dos opioides, e é depois diminuída durante mais 2 a 4 dias.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Chao, J., Nestler, E.J., 2004. Molecular neurobiology of addiction. Annu. Rev. Med. 55, 113–132. (*Artigo de revisão útil de cientistas de topo sobre a investigação da adicção*)

Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry 3, 760–773. (*Descreve em detalhe os componentes da dependência de substâncias bem como as vias neuronais e os neurotransmissores envolvidos*)

Measham, F., Moore, K., 2009. Repertoires of distinction. Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. Criminol. Crim. Justice. 9, 437–464.

Nutt, D., King, L.A., Phillips, L.D., 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet 376, 558–565.

Recompensa

Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu. Rev. Neurosci. 29, 565–598. (*Revisão extensa sobre como os fármacos de uso abusivo podem alterar a memória e os processos de aprendizagem*)

Jupp, B., Caprioli, D., Dalley, J.W., 2013. Highly impulsive rats: modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. Dis. Model. Mech. 6, 302–311 (*Extensa revisão da impulsividade e de como esta se relaciona com a procura de substâncias*)

Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., et al., 1997. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D_2 receptors. Nature 388, 586–589. (*Uso de animais transgênicos para demonstrar o papel dos receptores de dopamina nas propriedades compensadoras dos opiáceos*)

Maramai, S., Gemma, S., Brogi, S., et al., 2016. Dopamine D3 receptor antagonists as potential therapeutics for the treatment of neurological diseases. Front. Neurosci.

10, 451. (*Discute o desenvolvimento e potenciais usos dos antagonistas D_3 seletivos no tratamento do uso abusivo de substâncias*)

Dependência e tolerância

Bagley, E.E., Gerke, M.B., Vaughan, C.W., et al., 2005. GABA transporter currents activated by protein kinase A excite midbrain neurons during opioid withdrawal. Neuron 45, 433–445.

Bagley, E.E., Hacker, J., Chefer, V.I., et al., 2011. Drug-induced GABA transporter currents enhance GABA release to induce opioid withdrawal behaviors. Nat. Neurosci. 14, 1548–1554. (*Descreve o mecanismo celular subjacente à resposta de privação dos opioides*)

Bailey, C.P., Connor, M., 2005. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 60–68.

Robbins, T.W., Ersche, K.D., Everitt, B.J., 2008. Drug addiction and the memory systems of the brain. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1141, 1–21. (*Revisão de como diferentes formas de memória têm papéis importantes na dependência de substâncias*)

Weiss, F., 2005. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 9–19. (*Revisão de estudos recentes sobre a neurobiologia da adicção, com enfoque principalmente em modelos animais*)

Williams, J.T., Christie, M.J., Manzoni, O., 2001. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol. Rev. 81, 299–343.

Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., et al., 2013. Regulation of γ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol. Rev. 65, 223–254.

[1] A maior parte é ilegal em vários países, embora existam *lobbies* fortes para legalizar algumas que são consideradas menos prejudiciais.

[2] Uma sondagem em uma cidade do Reino Unido mostrou que, para frequentadores de boates de sexta-feira à noite, a escolha da substância estava associada com o tipo de música que as boates tocavam (Measham e Moore, 2009).

[3] A mídia tem papel influente na determinação da atitude da sociedade com relação às drogas. No Reino Unido, as mortes após o consumo de *ecstasy* (63 em 2016) são com frequência relatadas na imprensa e na televisão, mas as mortes devido à superdosagem de heroína, que são muito mais prevalentes (1.209 em 2016), são amplamente ignoradas, a menos que a vítima seja famosa.

Princípios Básicos da Quimioterapia Antimicrobiana

51

CONSIDERA3XES GERAIS

O termo *quimioterapia* foi originalmente usado para descrever o uso de fármacos que eram "seletivamente tóxicos" para patógenos (incluindo bactérias, vírus, protozoários, fungos e helmintos), tendo efeitos mínimos no hospedeiro. Também se refere ao uso de fármacos para tratar tumores, e, pelo menos na mente do público, a quimioterapia é geralmente associada com os fármacos citotóxicos anticâncer que causam efeitos perturbadores e indesejados, tais como perda de cabelo, náuseas e vômitos. Neste capítulo, focamo-nos na quimioterapia antimicrobiana: os fármacos anticâncer são descritos no Capítulo 57. A exequibilidade da estratégia de toxicidade seletiva depende da capacidade de utilizar as diferenças bioquímicas que possam existir entre o organismo infeccioso e o hospedeiro. Enquanto a maior parte desta seção do livro descreve os fármacos usados para combater essas infecções, neste capítulo introdutório consideramos a natureza dessas diferenças bioquímicas, delineamos os alvos moleculares da ação farmacológica e discutimos o grave problema da resistência antibiótica.

HISTYRICO

Todos os organismos vivos são vulneráveis a infecções. Os humanos não são exceção e são suscetíveis a doenças causadas por certos vírus, bactérias, protozoários, fungos e helmintos (coletivamente referidos como *patógenos*). O uso de agentes quimioterápicos data do trabalho de Ehrlich e outros e do desenvolvimento de fármacos arsênicos seletivamente tóxicos como o

salvarsan para o tratamento da sífilis.[1] De fato, foi o próprio Ehrlich que cunhou o termo *quimioterapia* para descrever o uso de substâncias químicas sintéticas para destruir esses patógenos. Em anos recentes, a definição do termo foi ampliada para incluir *antibióticos* – falando estritamente, substâncias produzidas por microrganismos (embora no final também por substâncias químicas farmacêuticas) que matam ou inibem o crescimento de outros microrganismos. O desenvolvimento bem-sucedido desses agentes durante os últimos 80 anos, particularmente durante a "idade de ouro" da investigação dos antibióticos (anos 1940 a 1970), constitui um dos mais importantes avanços terapêuticos na história da medicina.

Infelizmente, nosso sucesso no desenvolvimento de fármacos para neutralizar esses invasores foi seguido pelo próprio sucesso em contrariar os seus efeitos, resultando no surgimento de *resistência aos fármacos*. No presente, os invasores – particularmente algumas bactérias – parecem perto de ficar à nossa frente. Este é um problema muito importante e, por isso, iremos dedicar algum espaço aos mecanismos de resistência e os meios pelos quais eles se propagam.

BASE MOLECULAR DA QUIMIOTERAPIA

Os agentes quimioterápicos, portanto, são agentes que pretendem ser tóxicos para o organismo patogênico, mas inócuos para o hospedeiro. É importante lembrar que muitos microrganismos partilham os espaços corporais (p. ex., intestino)[2] sem causar doença (estes são chamados *comensais*), embora possam se tornar patogênicos sob circunstâncias adversas (*i. e.*, se o hospedeiro estiver imunocomprometido ou se uma quebra de barreira resultar na colonização de qualquer outra localização inapropriada do corpo humano).

Todos os organismos vivos podem ser classificados como *procariontes*, células sem núcleo (p. ex., bactérias), ou *eucariontes*, células com núcleo (p. ex., protozoários, fungos, helmintos). Em uma categoria separada estão os vírus, que necessitam utilizar a maquinaria metabólica da célula hospedeira para se replicar, constituindo, como tal, um tipo especial de problema para o ataque quimioterápico. Escondidos nas sombras taxonômicas estão os misteriosos agentes proteináceos, os *príons* (ver Capítulo 40), que causam doença, mas resistem a todas as tentativas de classificação e tratamento.

Virtualmente, todas as criaturas, hospedeiro e parasito, têm o mesmo plano básico de DNA (com exceção dos vírus de RNA), pelo que muitos processos bioquímicos são comuns à maior parte, se não a todos, os organismos. Encontrar agentes que afetem os patógenos, mas não outras células humanas, requer a identificação de diferenças bioquímicas quantitativas ou qualitativas entre eles.

BACTÉRIAS

As bactérias são uma causa comum de doenças infecciosas leves e graves, e a Figura 51.1 mostra, de maneira diagramática simplificada, os principais componentes de uma célula bacteriana nocional e suas funções. Em torno da bactéria está a *parede celular*, que caracteristicamente contém *peptidoglicanos* (exceto no *Mycoplasma*). O peptidoglicano é único das células procariontes e não tem equivalente em eucariontes. Na parede celular está a *membrana plasmática*, que, tal como a das células eucariontes, consiste em uma bicamada fosfolipídica e proteínas. Funciona como uma membrana seletivamente permeável a mecanismos de transporte específicos para vários nutrientes. No entanto, nas bactérias, a membrana plasmática não contém quaisquer *esteróis* (p. ex., colesterol), e isso pode alterar a penetração de algumas substâncias químicas.

A parede celular suporta a membrana plasmática subjacente, que é sujeita à pressão osmótica interna de cerca de 5 atmosferas nos organismos *gram-negativos* e cerca de 20 atmosferas nos organismos *gram-positivos* (ver Capítulo 52 para uma explicação completa da coloração de Gram). A membrana plasmática e a parede celular juntas constituem o *invólucro bacteriano*.

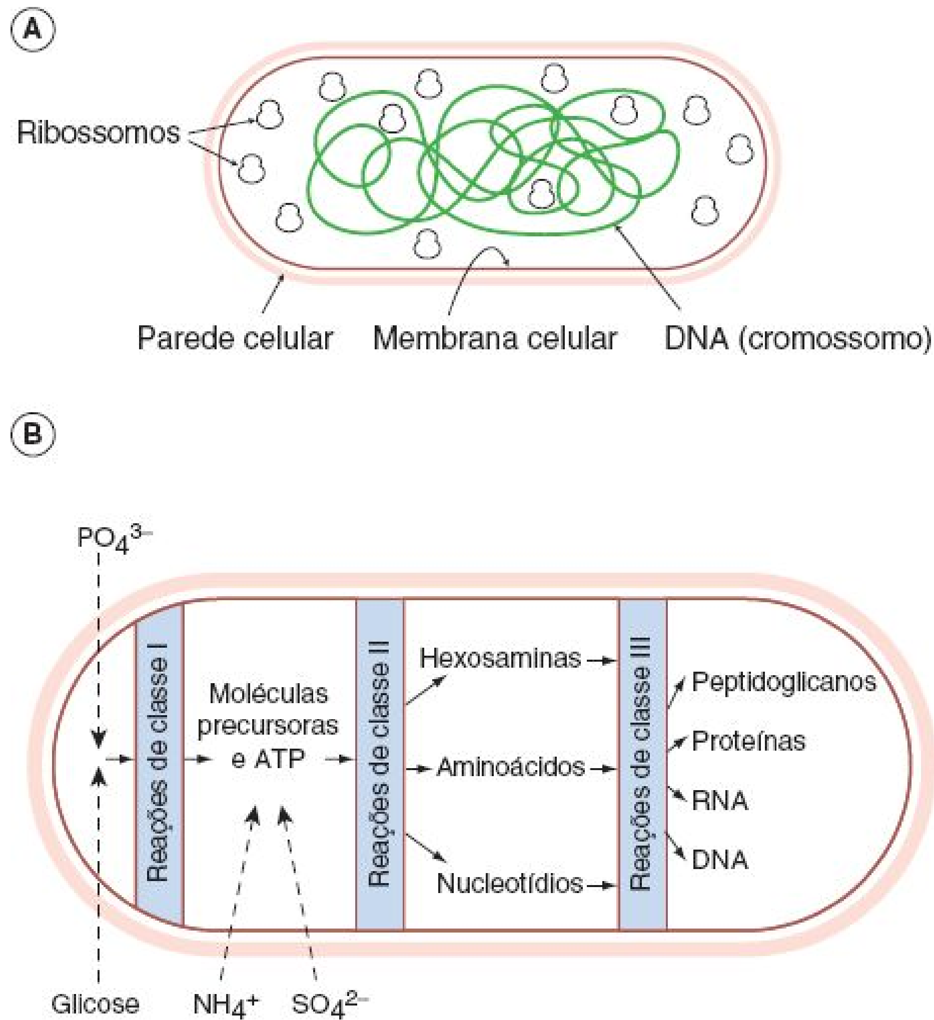


Figura 51.1 Diagrama da estrutura e do metabolismo de uma célula bacteriana "típica". A. Representação esquemática de uma célula bacteriana. **B.** Fluxograma que mostra a síntese dos principais tipos de macromoléculas de uma célula bacteriana. Reações de classe I resultam na síntese de moléculas precursoras necessárias para as reações de classe II, que resultam na síntese de moléculas constituintes; estas são depois montadas em macromoléculas por reações de classe III. (Modificada a partir de Mandelstam, J., McQuillen, K., Dawes, I. (Eds). 1982. Biochemistry of Bacterial growth. Blackwell Scientific, Oxford.)

Tal como nas células eucariontes, a membrana plasmática rodeia o *citoplasma* e as organelas celulares. As células bacterianas não têm núcleo ou mitocôndrias. Em vez disso, o material genético, na forma de um único *cromossomo* contendo toda a informação genética, localiza-se no citoplasma sem membrana nuclear circundante, e a energia celular é gerada por sistemas

enzimáticos localizados na membrana plasmática, e não em organelas dedicadas.

Reações bioquímicas que são potenciais alvos para fármacos antibacterianos são mostradas na Figura 51.1. Estas podem ser classificadas em três grupos:

- *Classe I*: as reações catabólicas envolvidas na utilização de glicose, ou outra fonte de carbono alternativa, para a geração de energia (ATP) e síntese de compostos de carbono simples usados como precursores na próxima classe de reações
- *Classe II*: vias sintéticas que utilizam estes precursores em uma síntese dependente de energia de todos os aminoácidos, nucleotídios, fosfolipídios, aminoaçúcares, carboidratos e fatores de crescimento necessários para sobrevivência e crescimento celular
- *Classe III*: reações anabólicas que juntam essas pequenas moléculas em macromoléculas – proteínas, RNA, DNA, polissacarídios e peptidoglicano.

Outros potenciais alvos farmacológicos incluem *estruturas formadas*, por exemplo, a membrana celular, os *microtúbulos* nos fungos ou tecido muscular nos helmintos. Considerando esses alvos, será dada ênfase às bactérias, mas também será feita referência aos protozoários, helmintos, fungos e vírus. A classificação a seguir não é inflexível; um fármaco pode afetar mais de uma classe de reações ou mais de um subgrupo de reações em uma classe.

Base molecular da quimioterapia antibacteriana 

- Fármacos quimioterápicos devem ser tóxicos para os organismos invasores e inócuos para o hospedeiro. Essa toxicidade seletiva depende da identificação de diferenças bioquímicas entre o patógeno e o hospedeiro, que podem ser adequadamente aproveitadas
- Três classes gerais de reações bioquímicas são potenciais alvos para a quimioterapia de bactérias:
  - *Classe I:* reações bioquímicas que utilizam a glicose e outras fontes de carbono para produzir ATP e compostos de carbono simples
  - *Classe II:* vias metabólicas que utilizam energia e compostos de classe I para criar pequenas moléculas (p. ex., aminoácidos e nucleotídios)
  - *Classe III:* vias anabólicas que convertem pequenas moléculas em macromoléculas como proteínas, ácidos nucleicos e peptidoglicano.

REA3XES BIOQUHMICAS COMO POTENCIAIS ALVOS

Rea3xes de classe I

As reações de classe I não são alvos promissores por dois motivos. Primeiro, as células bacterianas e humanas usam mecanismos semelhantes para obter energia a partir da glicose (a *via de Embden-Meyerhof* e o *ciclo dos ácidos tricarboxílicos*). Segundo, mesmo se a oxidação da glicose for bloqueada, muitos outros compostos (aminoácidos, lactato etc.) podem ser utilizados pelas bactérias como uma fonte de energia alternativa.

Rea3xes de classe II

As reações de classe II são alvos melhores, porque algumas vias existem nas células patogênicas, mas não nas humanas. Há vários exemplos, sendo um dos mais significativos a via da biossíntese de folato.

■ Biossнntese e utilizaзro de folato

O folato é necessário para a síntese de DNA nas bactérias e nos seres humanos (ver Capítulos 26 e 52), mas nestes últimos, que não têm via biossintética, deve ser obtido a partir da dieta e concentrado nas células por meio de mecanismos de captação específicos. Por outro lado, a maior parte das espécies de bactérias, bem como as formas assexuadas de protozoários da malária, não tem esses mecanismos de transporte. Assim, elas não podem fazer uso do folato pré-formado, devendo sintetizá-lo *de novo*. As **sulfonamidas** contêm o domínio sulfanilamida – um análogo estrutural do ácido *p*-aminobenzoico (PABA), o qual é essencial para a síntese bacteriana de folato (ver Capítulo 52, Figura 52.1). Assim, as sulfonamidas competem com o PABA e, portanto, inibem o crescimento bacteriano sem alterar a função celular das células dos mamíferos.

A utilização intracelular de folato, na forma de *tetra-hidrofolato*, como um cofator na síntese de timidilato, é um bom exemplo de uma via em que as enzimas humanas e bacterianas exibem sensibilidade diferencial às substâncias químicas (Tabela 51.1; Volpato e Pelletier, 2009). Embora a via seja virtualmente idêntica nos microrganismos e nos humanos, uma das enzimas-chave, a *di-hidrofolato redutase*, que reduz o di-hidrofolato a tetra-hidrofolato (ver Capítulo 52, Figura 52.2), é muitas vezes mais sensível ao inibidor **trimetoprima** nas bactérias do que nos humanos. Em alguns protozoários da malária, essa enzima é um pouco menos sensível à trimetropima do que a enzima bacteriana, porém mais sensível à **pirimetamina** e ao **proguanil**, que são usados como agentes antimaláricos (ver Capítulo 55). Os valores relativos de CI_{50} (a concentração que causa inibição em 50%) para as enzimas bacterianas, maláricas, protozoárias e de mamíferos são apresentados na Tabela 51.1. A enzima humana, por comparação, é muito sensível ao efeito do análogo do folato **metotrexato**, que é usado para tratar a artrite inflamatória (ver Capítulo 27), psoríase grave (ver Capítulo 28) e câncer (ver Capítulo 57).

Tabela 51.1 Especificidade dos inibidores da di-hidrofolato redutase.

	CI_{50} (μmol/l) para a di-hidrofolato redutase

Inibidor	Humano	Protozoário	Bacteriano
Trimetoprima	260	0,07	0,005
Pirimetamina	0,7	0,0005	2,5
Metotrexato	0,001	Cerca de 0,1[a]	Inativo

[a]Testado no *Plasmodium berghei*, que causa malária em roedores.

▼ O uso do bloqueio sequencial com a combinação de dois fármacos que afetam a mesma via em diferentes pontos – por exemplo, sulfonamidas e os antagonistas do folato – pode ser mais eficaz do que o uso de qualquer um deles isoladamente. Assim, a pirimetamina e uma sulfonamida (**sulfadoxina**) são usadas para tratar a malária por *falciparum* (ver Capítulo 55). O **cotrimoxazol** é uma formulação antibacteriana que contém tanto uma sulfonamida quanto a trimetoprima. Outrora amplamente usada, esta combinação tornou-se menos popular para o tratamento de infecções bacterianas porque a trimetoprima em isolado tem eficácia semelhante e não causa os efeitos adversos específicos das sulfonamidas; seu uso está agora principalmente restringido ao tratamento do *Pneumocystis jirovecii*, para o qual são necessárias altas doses (ver Capítulo 55).

Reaзxes de classe III

Uma vez que as células patogênicas não conseguem captar as suas próprias macromoléculas, as reações de classe III são alvos particularmente bons para a toxicidade seletiva, havendo diferenças entre as células dos mamíferos e as parasitárias nesse aspecto. Mais uma vez, existem vários exemplos.

■ Sнntese de peptidoglicano

A parede celular das bactérias contém *peptidoglicano*, uma substância que não ocorre nos eucariontes e que contém D-aminoácidos e açúcares pouco usuais. É o equivalente a uma bolsa de fio não distensível que envolve toda a bactéria. Nas bactérias gram-negativas, este saco consiste em uma monocamada, mas nas bactérias gram-positivas pode haver até 40 camadas de peptidoglicano. Cada camada consiste em múltiplos esqueletos de aminoaçúcares – resíduos de *N*-acetilglicosamina alternados com ácido *N*-acetilmurâmico (Figura 51.2) – tendo este último cadeias laterais peptídicas curtas que mantêm ligações cruzadas para formar uma rede polimérica, que pode constituir até 10 a 15% do peso seco da célula e é suficientemente forte para resistir à elevada pressão osmótica interna. As ligações cruzadas diferem nas diversas espécies. Nos estafilococos, por exemplo, elas consistem em cinco resíduos de glicina.

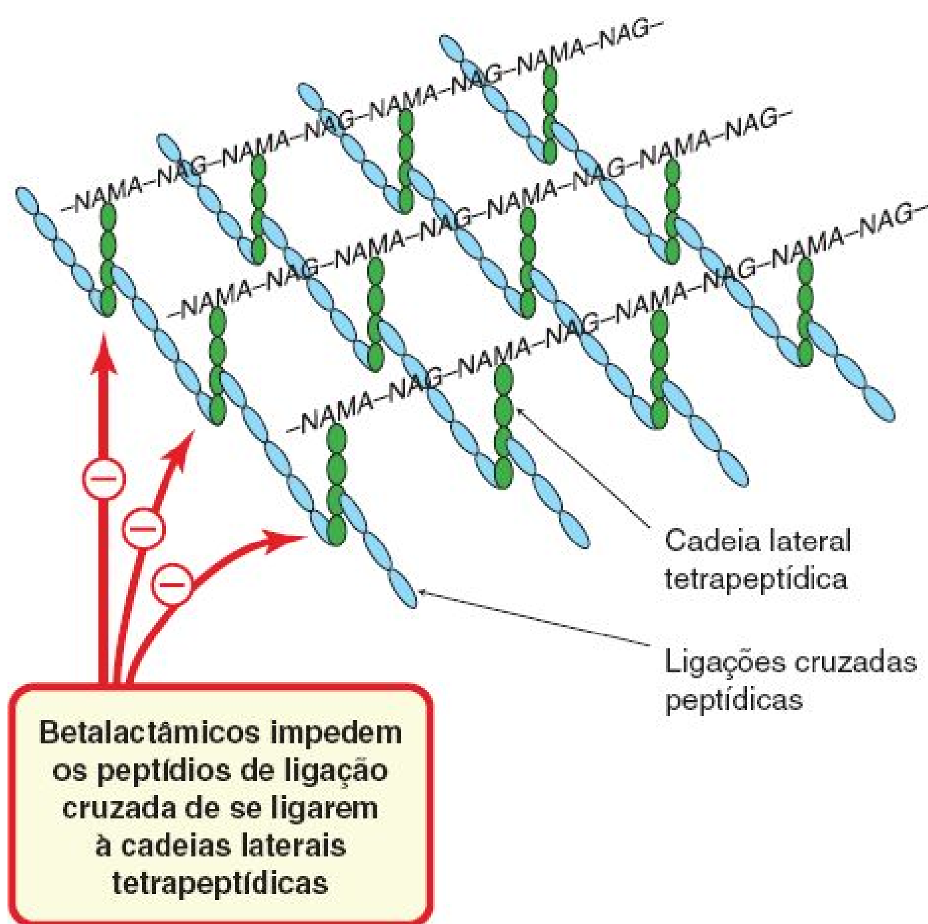


Figura 51.2 **Diagrama esquemático de uma única camada de peptidoglicanos de uma célula bacteriana (p. ex., *Staphylococcus***

***aureus*), mostrando o local de ação dos antibióticos betalactâmicos.** No *S. aureus*, as ligações cruzadas peptídicas consistem em cinco resíduos de glicina. As bactérias gram-positivas têm várias camadas de peptidoglicanos. Mais detalhe na Figura 51.3. *NAG*, *N*-acetilglicosamina; *NAMA*, ácido *N*-acetilmurâmico.

▼ Para construir esta grande camada de peptidoglicano insolúvel no exterior da membrana celular, a célula bacteriana tem o problema de como transportar os "blocos de construção" citoplasmáticos hidrofílicos através da estrutura da membrana celular hidrofóbica. Isso é conseguido por meio de sua ligação a um grande transportador lipídico, contendo 55 átomos de carbono, que os "reboca" através da membrana. O processo de síntese de peptidoglicano é delineado na Figura 51.3. Primeiro, o ácido *N*-acetilmurâmico, ligado à uridina difosfato (UDP) e a um pentapeptídio, é transferido para o transportador lipídico C_{55} na membrana, com a liberação de uridina monofosfato. Isso é seguido por uma reação com a UDP-*N*-acetilglicosamina, resultando na formação de um complexo dissacarídio-pentapeptídio ligado ao transportador. Este complexo é um bloco de construção básico do peptidoglicano. No *Staphylococcus aureus*, os cinco resíduos de glicina são ligados à cadeia peptídica nesta fase. O bloco de construção é agora transportado para fora da célula e adicionado à extremidade terminal crescente do peptidoglicano, o "receptador", com a liberação do lipídio C_{55}, que ainda tem dois fosfatos ligados. O transportador lipídico perde, então, um grupo fosfato, tornando-se assim disponível para outro ciclo. A ligação cruzada entre as cadeias peptídicas laterais dos resíduos de açúcar na camada de peptidoglicano ocorre então, sendo a energia necessária fornecida pela remoção hidrolítica da terminal alanina.

Esta síntese de peptidoglicano é um passo vulnerável que pode ser bloqueado em vários pontos pelos antibióticos (ver Figura

51.3 e Capítulo 52). A **ciclosserina**, um análogo estrutural da D-alanina, previne a adição dos dois resíduos terminais de alanina à cadeia lateral tripeptídica inicial no ácido *N*-acetilmurâmico por inibição competitiva. A **vancomicina** inibe a liberação da unidade de bloco de construção do transportador, impedindo, assim, a sua adição à extremidade crescente do peptidoglicano. A **bacitracina** interfere na regeneração do transportador lipídico por meio do bloqueio da sua desfosforilação. **Penicilinas**, **cefalosporinas** e outros betalactâmicos inibem a transpeptidação final mediante formação de ligações covalentes com as *proteínas de ligação à penicilina* que têm atividade de transpeptidase e carboxipeptidase, impedindo, assim, a formação de ligações cruzadas.

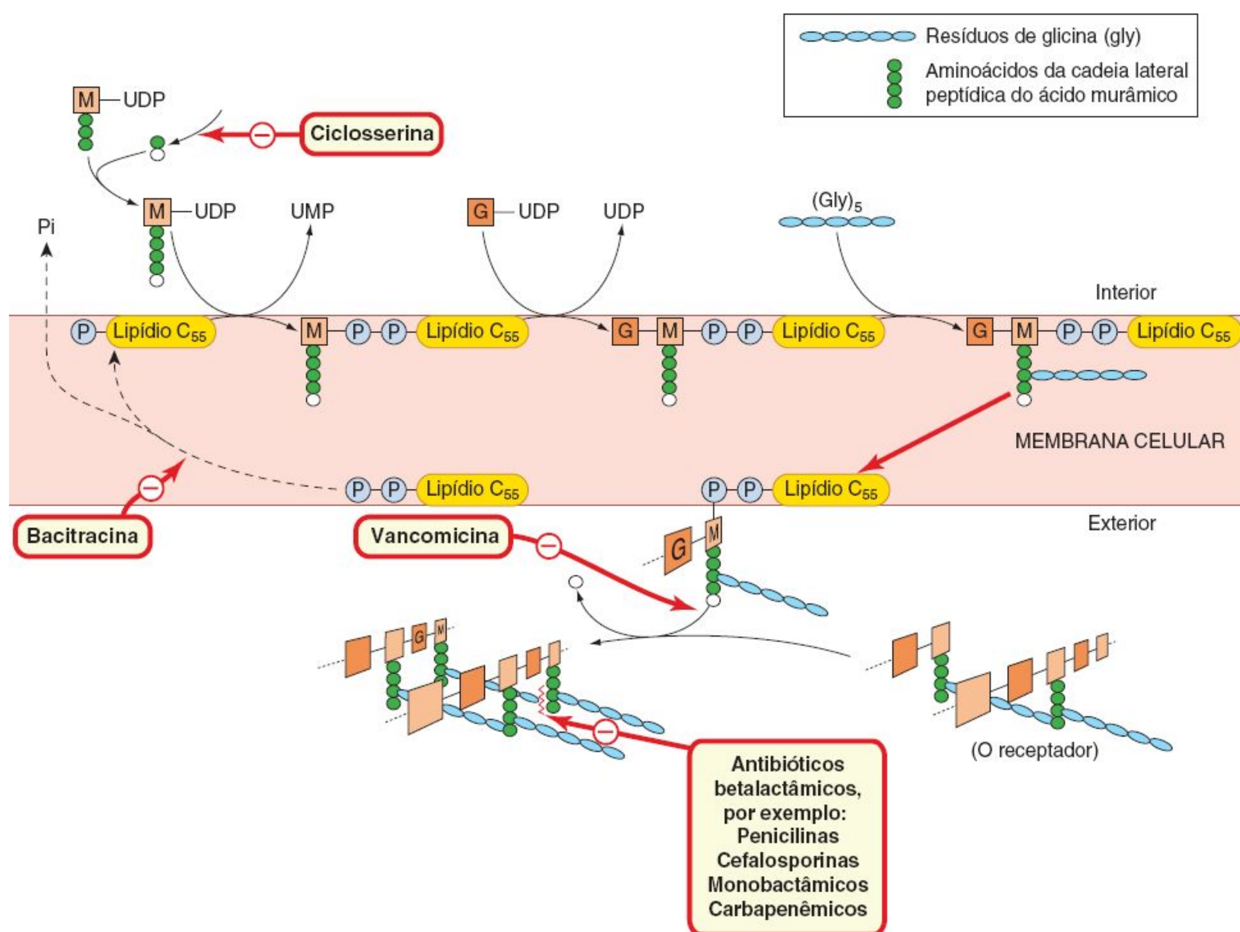


Figura 51.3 **Diagrama esquemático da biossíntese de peptidoglicano na célula bacteriana (p. ex., *Staphylococcus aureus*),** com os locais de ação de vários antibióticos. O dissacarídio-pentapeptídio hidrofílico é transferido através da membrana celular lipídica ligado ao grande lipídio (lipídio C_{55}) por uma ponte pirofosfato (–P–P–). No exterior, é enzimaticamente ligado ao "receptador" (a camada crescente de peptidoglicano). A reação final é a transpeptidação, na qual a extremidade livre da cadeia (Gly) 5 se liga à cadeia lateral peptídica de um M no receptador e durante a qual o aminoácido terminal (alanina) é perdido. O lipídio é regenerado por perda de um grupo fosfato (Pi) antes de funcionar novamente como transportador. *G*, *N*-acetilglicosamina; *M*, ácido *N*-acetilmurâmico; *UDP*, uridina difosfato; *UMP*, uridina monofosfato.

■ Sнntese proteica

Outro alvo de classe III é a síntese proteica. Isso ocorre nos ribossomos, mas os ribossomos eucariontes e procariontes são diferentes, e isso constitui a base para a ação antimicrobiana seletiva de alguns antibióticos. O ribossomo bacteriano consiste em uma subunidade 50S e uma subunidade 30S (Figura 51.4), enquanto as subunidades do ribossomo dos mamíferos são 60S e 40S. Os outros elementos envolvidos na síntese peptídica são o RNA mensageiro (mRNA), que forma o modelo para a síntese proteica, e o RNA transportador (tRNA), que transfere especificamente os aminoácidos individuais para o ribossomo. O ribossomo tem três locais de ligação para o tRNA, chamados locais A, P e E.

Uma versão simplificada da síntese proteica nas bactérias é mostrada na Figura 51.4. Para iniciar a tradução, o mRNA, transcrito do modelo de DNA, é ligado à subunidade 30S do ribossomo. A subunidade 50S liga-se, então, à subunidade 30S para formar uma subunidade 70S,[3] que se move ao longo do mRNA, de modo que códons sucessivos do mensageiro passam ao longo do ribossomo da posição A para a posição P. Os antibióticos podem afetar a síntese proteica em qualquer uma dessas fases (ver Figura 51.4 e Capítulo 52).

■ Sнntese de 6cidos nucleicos

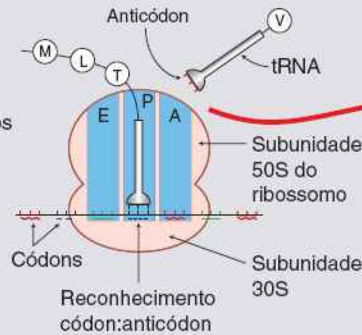
A expressão de genes e a divisão celular também necessitam de síntese de ácidos nucleicos, e essa reação de classe III é um local importante de ação

para muitos fármacos quimioterápicos. É possível interferir na síntese de ácidos nucleicos de cinco formas diferentes:

- Por inibição da síntese dos nucleotídios
- Por alteração das propriedades de correspondência de bases do modelo de DNA
- Por inibição da DNA ou RNA polimerase
- Por inibição da DNA girase, que desenrola o DNA superenrolado para permitir a transcrição
- Por um efeito direto no próprio DNA. Alguns fármacos anticâncer, mas nenhum antimicrobiano, funcionam dessa forma.

Ⓐ

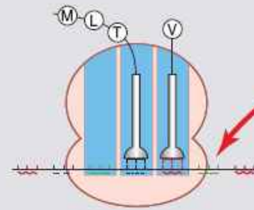
Os elementos envolvidos na síntese proteica são ilustrados: um ribossomo (com 3 locais de ligação para o RNA de transferência [tRNA]: os locais P, A e E), RNA mesangeiro (mRNA) e tRNA. Os diferentes códons de mRNA (tripletos de 3 nucleotídios que codificam aminoácidos específicos) estão representados por pontos, traços ou linhas direitas ou onduladas e são mostrados em diferentes cores. Um tRNA com a cadeia peptídica crescente (consistindo até agora em Met-Leu-Trp: MLT) está no local P, ligado pelo reconhecimento códon:anticódon (*i. e.*, por correspondência de pares de bases complementares). O tRNA que se aproxima carrega valina (V), ligada de forma covalente.



Competição com o tRNA para o local A, por exemplo, tetraciclinas; seletividade amplamente mediante captação seletiva pelo transporte ativo para as células procariontes

Ⓑ

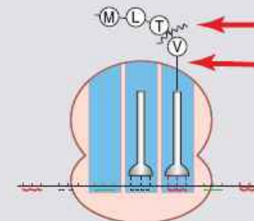
O tRNA que se aproxima liga-se ao local A por complementaridade de pares de bases.



Códon:anticódon anormal leva a má leitura da mensagem, por exemplo, aminoglicosídios, gentamicina, amicacina etc.

Ⓒ

Ocorre transpeptidação, ou seja, a cadeia peptídica no local P do tRNA é transferida para o tRNA no local A. A cadeia peptídica ligada ao local A do tRNA consiste agora em Met-Leu-Trp-Val (MLTV). O tRNA no local P foi "descarregado", ou seja, perdeu o seu peptídio.

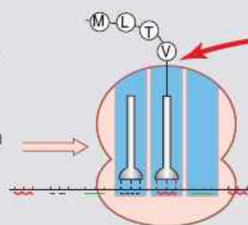


Inibição da transpeptidação, por exemplo, cloranfenicol

Terminação prematura da cadeia peptídica, por exemplo, puromicina, que se assemelha ao aminoácido terminal do tRNA (também afeta as células dos mamíferos; usada como ferramenta experimental)

Ⓓ

O tRNA descarregado é agora transferido do local P para o local E; o tRNA com a cadeia peptídica crescente é translocado do local A para o local P e o ribossomo move-se em um códon, relativo ao mensageiro.



Inibição da translocação, por exemplo, eritromicina (também espectinomicina, ácido fusídico)

Ⓔ

O tRNA do qual a cadeia peptídica foi removido é rejeitado. Um novo tRNA, com o aminoácido (M) ligado e com o anticódon relevante, move-se agora para o local A, e todo o processo é repetido.

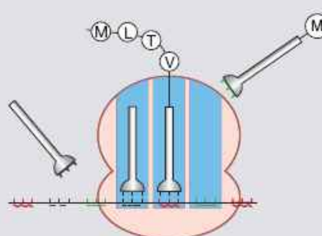


Figura 51.4 **Diagrama esquemático da síntese proteica das bactérias, indicando os pontos nos quais os antibióticos inibem o processo.**

Inibição da síntese de nucleotídios

Esta pode ser conseguida por meio de um efeito nas vias metabólicas que geram os precursores de nucleotídios. Exemplos de agentes que têm esse efeito foram descritos nas reações de classe II.

■ Alteração das propriedades de pares de bases do modelo

Agentes que se intercalam no DNA têm esse efeito. Exemplos incluem acridinas (**proflavina** e **acriflavina**), que são usadas de forma tópica como antissépticos. As acridinas duplicam a distância entre os pares de bases adjacentes e causam uma mutação *frameshift*, na qual alguns análogos da purina e pirimidina causam erros de *mispairing*.

Inibição da DNA ou RNA polimerase

Inibidores específicos de RNA polimerase bacteriana que atuam por meio de ligação a esta enzima em células procariontes, mas não eucariontes, incluem **rifamicina** e **rifampicina**, que são particularmente úteis para o tratamento da tuberculose (ver Capítulo 52). O **aciclovir** (um análogo da guanina) é fosforilado em células infectadas com o herpes-vírus, sendo a fosforilação inicial realizada por uma quinase específica do vírus para originar o aciclovir trifosfato, que tem uma ação inibitória na DNA polimerase do herpes-vírus (ver Capítulo 53; Figura 51.5).

Os retrovírus de RNA têm uma *transcriptase reversa* (DNA polimerase dependente de RNA viral) que copia o RNA viral para o DNA que se integra no genoma da célula hospedeira como um pró-vírus. Vários agentes (**zidovudina**, **didanosina**) são fosforilados por enzimas celulares nas formas trifosfato, que competem com os precursores da célula hospedeira essenciais para a formação de DNA pró-viral pela transcriptase reversa viral.

Inibição da DNA girase

A Figura 51.6 é um esquema simplificado que mostra a ação da DNA girase. As *fluoroquinolonas* (**cinoxacino**, **ciprofloxacino**, **ácido nalidíxico** e

norfloxacino) atuam pela inibição da DNA girase, e estes agentes quimioterápicos são particularmente úteis no tratamento de infecções por organismos gram-negativos (ver Capítulo 52). Eles são seletivos para a enzima bacteriana.

ESTRUTURAS FORMADAS DA CÉLULA COMO POTENCIAIS ALVOS

Membrana

A membrana plasmática das células bacterianas é semelhante à das células dos mamíferos no sentido em que consiste em uma bicamada de fosfolipídios na qual proteínas estão inseridas, mas pode ser mais facilmente rompida em certas bactérias e fungos.

As *polimixinas* são antibióticos peptídicos, contendo grupos hidrofílicos e lipofílicos, que têm efeito seletivo nas membranas celulares bacterianas. Elas atuam como detergentes, desfazendo os componentes de fosfolipídios da estrutura membranar, matando, assim, a célula.

Ao contrário das células bacterianas dos mamíferos, as membranas das células fúngicas contêm grandes quantidades de *ergosterol*. Isso facilita a ligação de *antibióticos de polietileno* (p. ex., **nistatina** e **anfotericina**; ver Capítulo 54), que atuam como ionóforos e causam perda de cátions do citoplasma.

Os azóis como o **itraconazol** matam células fúngicas por meio da inibição da síntese de ergosterol, interrompendo, assim, a função das enzimas associadas à membrana. Os azóis também afetam as bactérias gram-positivas, sendo a sua seletividade associada com a presença de elevados níveis de ácidos graxos livres na membrana dos organismos suscetíveis (ver Capítulo 54).

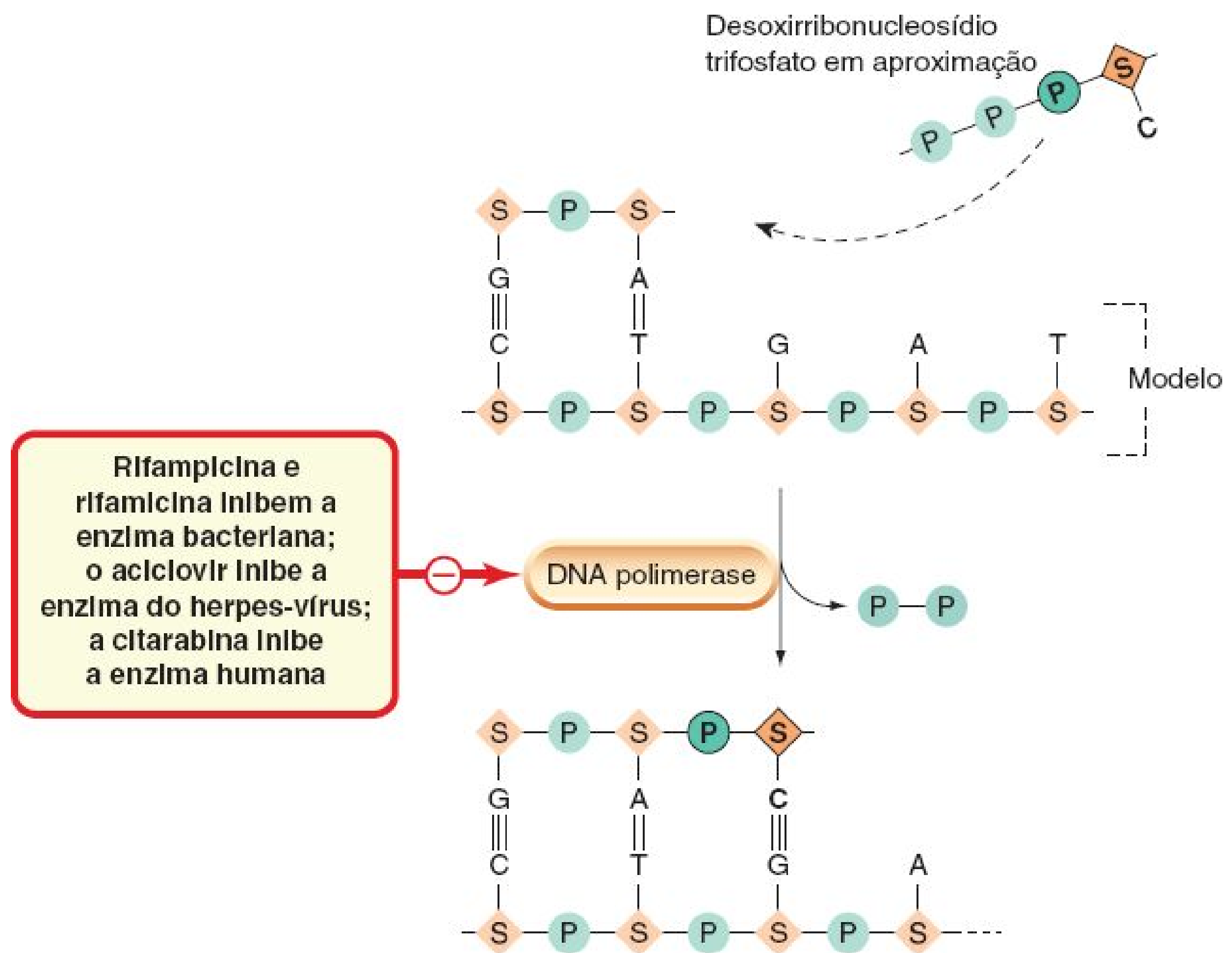


Figura 51.5 **Diagrama esquemático da replicação de DNA mostrando alguns antibióticos que a inibem por atuação na DNA polimerase.** Os nucleotídios são adicionados, um de cada vez, por complementaridade de bases a uma cadeia-modelo exposta, e depois são ligados de forma covalente entre si em uma reação catalisada pela DNA polimerase. As unidades que se emparelham com os resíduos complementares no modelo consistem em uma base ligada a um açúcar e a três grupos fosfato. A condensação ocorre com a eliminação de dois fosfatos. Os elementos adicionados ao modelo são mostrados em *cores mais escuras* e em *negrito*. *A*, adenina; *C*, citosina; *G*, guanina; *P*, fosfato; *S*, açúcar; *T*, timina.

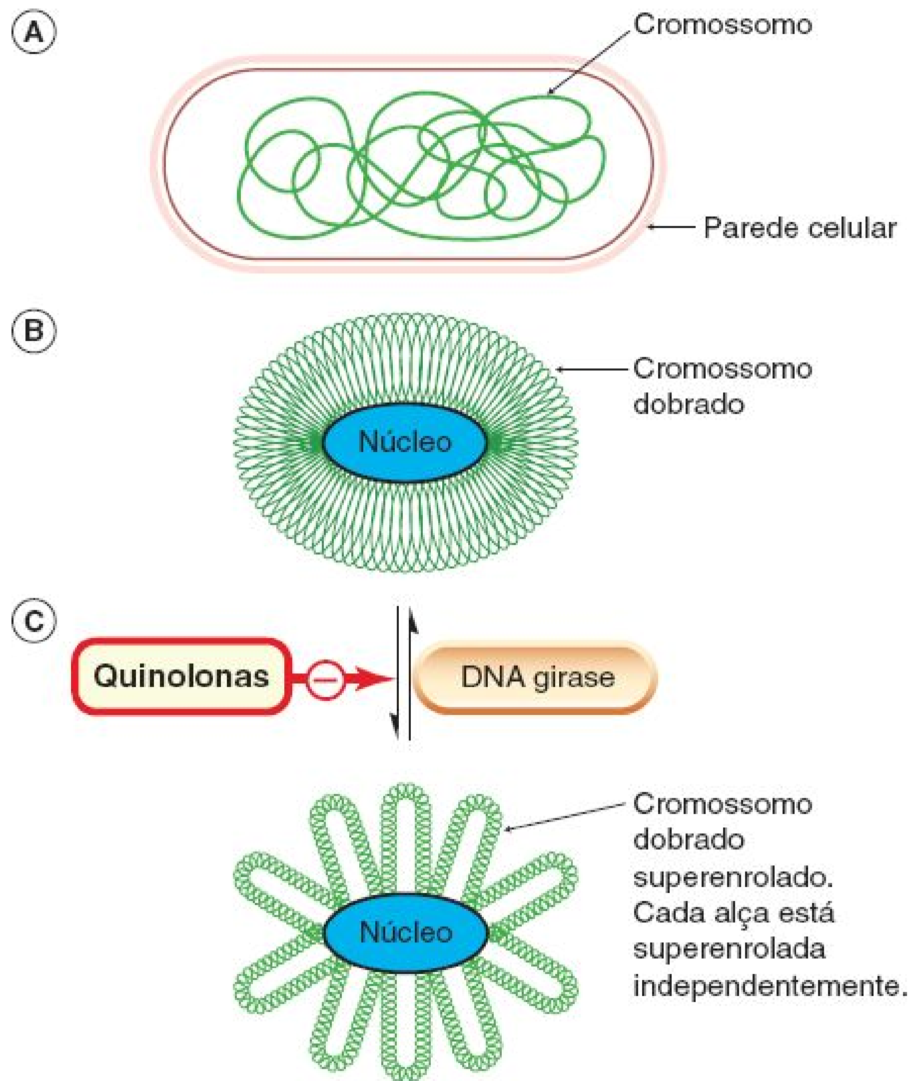


Figura 51.6 **Diagrama esquemático da ação da DNA girase: o local de ação para as quinolonas. A.** Diagrama convencional usado para descrever uma célula e cromossomo bacterianos (p. ex., *Escherichia coli*). Observe que o cromossomo da *E. coli* tem 1.300 mm de comprimento e está contido em um invólucro celular de 2 μm × 1 μm; isso é aproximadamente equivalente a 50 m de comprimento de algodão enrolado em uma caixa de fósforos. **B.** Cromossomo enrolado em torno do núcleo de RNA, e depois (**C**), superenrolado pela DNA girase (topoisomerase II). As quinolonas antibacterianas interferem na ação dessa enzima. (Modificada a partir de Smith, J.T., 1985. In: Greenwood, D., O'Grady., F. (Eds). Scientific Basis of Antimicrobial Therapy. Cambridge University Press, Cambridge, p. 69.)

Organelas intracelulares[4]

■ Microtъbulos e/ou microfilamentos

Os benzimidazóis (p. ex., **albendazol**) exercem a sua ação anti-helmíntica por meio de ligação seletiva à tubulina do parasito e da prevenção da formação de microtúbulos (ver Capítulo 56).

■ Vacъolos alimentares

A forma eritrocitária do plasmódio da malária alimenta-se da hemoglobina do hospedeiro, que é digerida por proteases no vacúolo alimentar do parasito, sendo o produto final – heme – destoxificado por polimerização. A **cloroquina** e vários outros antimaláricos exercem as suas ações antimaláricas pela inibição da heme polimerase do plasmódio (ver Capítulo 55).

■ Fibras musculares

Alguns fármacos anti-helmínticos têm ação seletiva nas células musculares dos helmintos (ver Capítulo 56). A **piperazina** atua como agonista nos canais de cloreto controlados por GABA específicos dos parasitos no músculo nematódeo, hiperpolarizando a membrana da fibra muscular e paralisando o verme; as **avermectinas** aumentam a permeabilidade ao Cl^- no músculo helmíntico – possivelmente por um mecanismo semelhante. O **pirantel**e o **levamisol** são agonistas dos receptores nicotínicos de acetilcolina do músculo nematódeo, causando contração seguida de paralisia (ver Capítulo 56).

Reações bioquímicas como potenciais alvos para quimioterapia 

- Reações de classe I são alvos ruins
- Reações de classe II são alvos melhores:
  - A *síntese de folato* nas bactérias é inibida pelas sulfonamidas
  - A *utilização de folato* é inibida pelos antagonistas do folato, por exemplo **trimetoprima** (bactérias), **pirimetamina** (parasito da malária)
- Reações de classe III são alvos importantes:
  - A *síntese de peptidoglicano* nas bactérias pode ser inibida seletivamente por antibióticos betalactâmicos (p. ex., **penicilina**)
  - A *síntese proteica bacteriana* pode ser inibida seletivamente por antibióticos que previnam a ligação do tRNA (p. ex., tetraciclinas), promovam alteração na leitura do mRNA (p. ex., aminoglicosídios), inibam a transpeptidação (p. ex., **cloranfenicol**) ou inibam a translocação de tRNA (p. ex., **eritromicina**)
  - A *síntese de ácidos nucleicos* pode ser inibida pela alteração da correspondência dos pares de bases do modelo de DNA (p. ex., o antiviral **vidarabina**), pela inibição da DNA polimerase (p. ex., os antivirais **aciclovir** e **foscarnete**) ou pela inibição da DNA girase (p. ex., o antibacteriano **ciprofloxacino**).

Estruturas formadas na célula que são alvos para quimioterapia 

- A parede celular bacteriana pode ser afetada por várias classes de antibióticos, como os betalactâmicos
- A membrana plasmática é afetada por:
  - **Anfotericina**, que atua como um ionóforo nas células fúngicas
  - Azóis, que inibem a síntese de ergosterol da membrana fúngica
- A função dos microtúbulos é alterada por:
  - Benzimidazóis (anti-helmínticos)
- Fibras musculares são afetadas por:
  - Avermectinas (anti-helminticos), que aumentam a permeabilidade ao Cl?
  - **Pirantel**(anti-helmíntico), que estimula os receptores nicotínicos dos nematódeos, causando eventualmente paralisia muscular pelo bloqueio neuromuscular despolarizante.

RESISTKNCIA A FБRMACOS ANTIBACTERIANOS

Desde os anos 1940, o desenvolvimento de fármacos eficazes e seguros para lidar com bactérias e outras infecções revolucionou o tratamento médico, e a morbidade e a mortalidade associadas com essas doenças reduziram drasticamente. Infelizmente, o desenvolvimento de fármacos antibacterianos eficazes foi acompanhado pelo surgimento de organismos resistentes aos fármacos.

A crescente preocupação com a resistência a antibióticos provocou várias respostas políticas supranacionais e domésticas. Além da Organização Mundial da Saúde (OMS), que formulou o *Global Action Plan on Antibiotic Resistance* e emite informações regulares sobre o problema, outras organizações como a *Global Antibiotic Resistance Partnership* (GARP) têm monitorado o surgimento de cepas resistentes em todo o mundo desde 2009 e aconselhado sobre estratégias de tratamento locais. Também houve iniciativas domésticas: nos EUA, um plano de ação nacional foi anunciado

em 2015, e muitos outros países introduziram estratégias semelhantes, menos formais, para implementar os conselhos de OMS, GARP e outras organizações. Os países em desenvolvimento muitas vezes lutam para introduzir tais medidas, e como estão com frequência sobrecarregados com um grande número de pacientes imunocomprometidos, falta de acesso a fármacos, má higiene e controle de infecções ineficiente, não estão se saindo tão bem.

▼ Então qual é a causa deste problema? A visão prevalente era de que a resistência a antibióticos era um fenômeno único da nossa era e que surgiu, em grande parte, devido ao mau uso humano dos recursos antibióticos. Esta visão "antropogênica" pareceu ser suportada pela ausência relativa de elementos de resistência em amostras de bactérias retiradas de ilhas remotas não habitadas (como algumas das ilhas Galápagos) ou de amostras antigas que precederam a era antibiótica. Por outro lado, o sequenciamento do DNA recuperado de fósseis pleistocênicos (com cerca de 30.000 anos) sugeriu que pelo menos alguns dos elementos de resistência antibiótica tiveram uma origem muito antiga (Bhullar *et al.*, 2012). Essa presunção foi drasticamente confirmada pela (entre outras) descoberta, no Novo México, de bactérias multirresistentes em um sistema de cavernas profundo, que esteve isolado do contato humano e animal por 4 a 7 milhões de anos (Bhullar *et al.*, 2012). Uma análise detalhada de uma das espécies recuperada, *Paenibacillus*, a qual é resistente à maior parte dos antibióticos clinicamente usados, mostrou que esses genes de resistência nessa bactéria tinham sido evidentemente conservados durante milhões de anos – e incidentalmente descobriu vários mecanismos de resistência até agora desconhecidos (Pawlowski *et al.*, 2016). É interessante que, enquanto a resistência aos antibióticos naturais (p. ex., penicilina) era extensa, foi observada pouca resistência a fármacos sintéticos como o

> linezolida. Nenhum desses genes era expresso em amostras dessa bactéria coletada da superfície vizinha da caverna, sugerindo que os organismos na caverna os expressaram sob alguma forma de pressão seletiva. Achados como este levaram a uma reavaliação da origem e do papel do “resistoma” bacteriano e à questão da resistência antibiótica em geral. É agora claro que temos de ter uma visão mais variada do problema.

Muitos antibióticos usados clinicamente são substâncias químicas complexas, naturais, derivadas de bactérias ou fungos do solo. Estas são liberadas como parte de uma estratégia de defesa por esses organismos. Obviamente, organismos que liberam antibióticos devem proteger-se contra os efeitos dessas substâncias, explicando talvez, pelo menos em parte, o porquê de o resistoma – o conjunto de genes envolvidos na resistência a antibióticos – ser tão significativo nos organismos do solo. Além disso, acredita-se agora que estes antibióticos endógenos podem também ter um papel mais “fisiológico”: talvez de regulação de vias metabólicas, atuando como moléculas de comunicação ou como parte de mecanismos de “*quorum sensing*” bacterianos.[5] Muitos desses genes de resistência localizam-se nos elementos móveis do DNA, e a transferência entre organismos no solo ocorre por *transferência horizontal de genes* (em oposição à *transferência vertical de genes*, que ocorre durante a reprodução). Isso explica em parte por que a incidência da resistência é maior em locais onde as bactérias proliferam e o uso de antibióticos é elevado, tais como na agricultura e em hospitais.

O impacto do intenso uso clínico de antibióticos tem sido o estímulo para o acúmulo de múltiplos elementos de resistência em patógenos sob a “pressão seletiva” do uso de fármacos. Isso certamente impõe sérias restrições nas opções disponíveis para o tratamento médico de muitas infecções bacterianas. Embora a resistência aos agentes quimioterápicos também possa se desenvolver em protozoários e parasitos multicelulares (e em populações de células malignas; ver Capítulo 57), confinaremos a nossa discussão aqui principalmente aos mecanismos de resistência nas bactérias.

DISSEMINA3ГO DA RESISTKNCIA AOS ANTIBIYTICOS

A resistência aos antibióticos pode ser *inata* – preexistente em uma cepa particular – ou *adquirida* de alguma forma a partir de outras células bacterianas. Em qualquer caso, a *seleção natural* trabalha no sentido de favorecer cepas resistentes quando o antibiótico é prevalente no ambiente. O fundamental de toda a questão é a forma como os genes de resistência bacteriana se movem entre o DNA cromossômico e elementos móveis tanto *dentro* como *entre* bactérias.

Foram identificados vários mecanismos básicos:

1. Por transferência de genes de resistência entre elementos genéticos *dentro* da bactéria, em transpósons.
2. Por transferência de genes *entre* bactérias, por intermédio de elementos móveis (como plasmídios).
3. Por transferência de bactérias resistentes entre pessoas ou animais.

A compreensão de tais mecanismos é crucial para o uso clínico racional dos medicamentos existentes (“manejo de antibióticos”), bem como para a concepção de novos fármacos antibacterianos. Examinaremos primeiro os mecanismos pelos quais a informação genética pode ser trocada e, depois, a maneira como os genes transferidos subjugam a ação dos antibióticos.

Movimento da informaзro genйtica

■ Plasmнdios e elementos myveis

▼ Além do cromossomo em si, muitas espécies de bactérias contêm elementos genéticos extracromossômicos chamados plasmídios que existem livres no citoplasma. Estes também são elementos genéticos que podem replicar-se de forma independente. Estruturalmente, eles são alças fechadas de DNA que podem compreender um único gene ou até mesmo 500, ou ainda mais. Podem existir apenas algumas cópias de plasmídios na célula, mas muitas vezes estão presentes múltiplas cópias, e

também pode haver mais do que um tipo de plasmídio em cada célula bacteriana. Os plasmídios que têm genes para resistência a antibióticos (genes r) são referidos como *plasmídios R*. Muito da resistência farmacológica encontrada na medicina clínica é determinado por plasmídios.

Todo o processo pode ocorrer com uma velocidade assustadora. O *Staphylococcus aureus*, por exemplo, é um histórico mestre na arte da resistência a antibióticos. Tendo-se tornado completamente re-sistente à penicilina por intermédio de mecanismos mediados por plasmídios, esse organismo, dentro de apenas 1 a 2 anos, conseguiu adquirir resistência à sua descendente resistente às betalactamases (ver adiante), a **meticilina** (de Lencastre *et al.*, 2007).

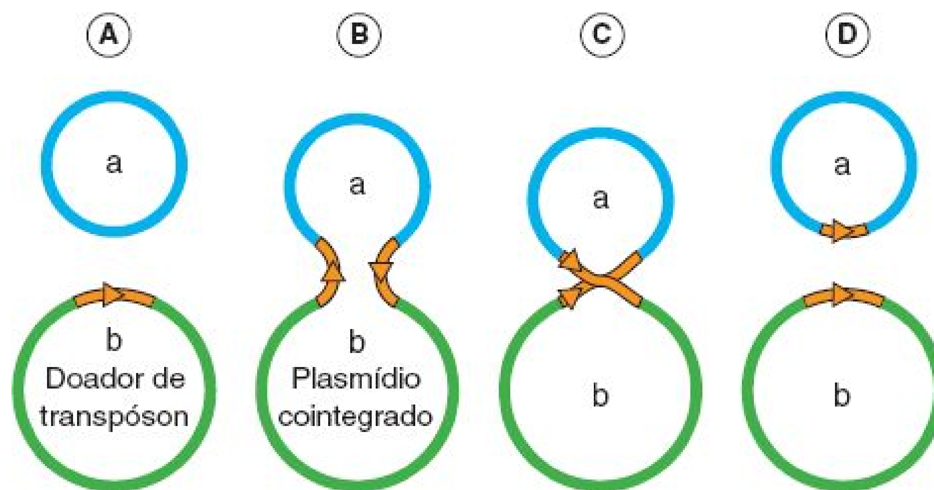


Figura 51.7 Um exemplo de transferência e replicação de um transpóson (que pode transportar genes que codificam para resistência a antibióticos). A. Dois plasmídios, *a* e *b*, com o plasmídio *b* contendo um transpóson (*mostrado em marrom*). **B.** Uma enzima codificada pelo transpóson corta o DNA do plasmídio doador e do plasmídio-alvo para formar um cointegrado. Durante esse processo, o transpóson replica-se. **C.** Uma enzima codificada pelo transpóson resolve o cointegrado. **D.** Ambos os plasmídios contêm agora o DNA do transpóson.

■ Transpysons

▼ Alguns segmentos de DNA são rapidamente transferidos (transpostos) de um plasmídio para outro e também de plasmídio para cromossomo ou vice-versa.[6] Isso acontece porque a integração desses segmentos de DNA, que são chamados transpósons, para o DNA receptor pode ocorrer independentemente do mecanismo normal de recombinação genética homóloga. Ao contrário dos plasmídios, os transpósons não são capazes de se replicar de modo independente, embora alguns possam replicar-se durante o processo de integração (Figura 51.7), resultando em uma cópia em ambas as moléculas de DNA doador e receptador. Os transpósons podem transportar um ou mais genes de resistência e podem ser transportados de "carona" de um plasmídio para uma nova espécie de bactéria. Mesmo se o plasmídio for incapaz de se replicar no novo hospedeiro, o transpóson pode integrar-se no seu cromossomo ou nos seus plasmídios nativos. Isso provavelmente explica a extensa distribuição de certos genes de resistência em plasmídios R diferentes e entre bactérias não relacionadas.

■ Cassetes de genes e нntegrons

▼ Os plasmídios e transpósons não totalizam a contagem de mecanismos que a seleção natural forneceu para confundir as esperanças do microbiologista/quimioterapeuta. A resistência – de fato, a resistência multifarmacológica – também pode disseminar-se por meio de outro elemento móvel, *cassete de genes*, que consiste em um gene de resistência ligado a um pequeno local de reconhecimento. Vários cassetes podem ser acondicionados juntos em um conjunto multicassete, que pode, por sua vez, ser integrado em uma unidade móvel de DNA maior chamada *íntegron*. O íntegron (que pode estar localizado em um transpóson) contém um gene para uma enzima, a integrase (recombinase), que insere o(s) cassete(s) em locais

únicos no DNA do hospedeiro. Este sistema – transpóson/íntegron/conjunto cassete multirresistente – permite uma transferência particularmente rápida e eficiente de resistência multifarmacológica entre elementos genéticos tanto dentro das bactérias quanto entre elas.

Transferкncia de genes de resistкncia entre bactйrias

▼ A transferência horizontal de genes entre bactérias de espécies iguais, ou até mesmo diferentes, é considerada o mecanismo mais significativo pelo qual a resistência a antibióticos se propaga. Existem vários mecanismos importantes, incluindo conjugação, transdução e transformação, sendo o primeiro o mais significativo.

■ Conjugaзгo

▼ A conjugação envolve contato célula-célula durante o qual o DNA cromossômico ou extracromossômico é transferido de uma bactéria para outra, sendo o principal mecanismo de propagação de resistência. A capacidade de conjugar é codificada nos *plasmídios de conjugação*: estes são plasmídios que contêm genes de transferência que em bactérias coliformes, por exemplo, codificam a produção pela bactéria hospedeira de túbulos proteináceos de superfície chamados *pili sexuais*, que conectam as duas células. O plasmídio de conjugação passa, então, através de uma parede celular para a outra (geralmente da mesma espécie).

Muitas bactérias gram-negativas e algumas gram-positivas podem conjugar-se. Alguns plasmídios promíscuos podem atravessar a barreira das espécies, adotando um hospedeiro tão prontamente quanto outro. Muitos plasmídios R são conjugativos. Os plasmídios não conjugativos, se coexistirem

em uma célula “doadora” com plasmídios de conjugação, podem ir de carona de uma bactéria para a outra com os plasmídios de conjugação. A transferência de resistência por conjugação é particularmente significativa em populações de bactérias que são normalmente encontradas em elevadas densidades, como no intestino.

■ Transdu3ro

▼ A *transdução* é um processo pelo qual o DNA do plasmídio é encerrado em um vírus que afeta bactérias (chamado *fago*) e transferido para outra bactéria da mesma espécie. É uma forma relativamente ineficaz de transferência de material genético, mas é clinicamente importante na transmissão de genes de resistência entre cepas de estafilococos e estreptococos.

■ Transforma3ro

▼ Poucas espécies de bactérias podem, em condições naturais, sofrer transformação por meio da captação de DNA do ambiente e incorporá-lo no genoma por recombinação homóloga normal. No entanto, é provável que esse mecanismo não tenha importância clinicamente.

Existem vários outros mecanismos por meio dos quais os genes de resistência podem surgir.

Muta3xes cromossφmicas

A taxa de mutação espontânea nas populações bacterianas para qualquer gene particular é muito baixa, e a probabilidade é de que aproximadamente apenas uma célula em 10 milhões irá, em sua divisão, originar uma célula-filha contendo uma mutação nesse gene. No entanto, como é provável que existam muito mais células do que isso no curso de uma infecção, a chance de surgir uma mutação causadora de alteração de sensibilidade para

resistência farmacológica pode ser muito elevada. Felizmente, a presença de alguns mutantes não é normalmente suficiente para produzir resistência: apesar da vantagem seletiva apresentada pelos mutantes resistentes, a redução drástica da população pelo antibiótico geralmente ativa as defesas naturais do hospedeiro (ver Capítulo 7) para resistir pelo menos às infecções agudas, senão também às crônicas. No entanto, o desfecho pode não ser tão feliz se a infecção primária for causada por uma cepa resistente a fármacos.

Amplificaзro de genes

> ▼ A *duplicação* e a *amplificação de genes* são mecanismos importantes para a resistência em alguns organismos (Sandegren e Andersson, 2009). De acordo com essa ideia, o tratamento com antibióticos pode induzir um número aumentado de cópias de genes de resistência preexistentes, como enzimas destruidoras de antibiótico e bombas de efluxo.

MECANISMOS BIOQUHMICOS DE RESISTKNCIA A ANTIBIYTICOS

Os genes de resistência são traduzidos em proteínas que subvertem a ação dos antibióticos de várias formas. Aqui discutimos várias destas, mas novos mecanismos ainda estão sendo descobertos (Pawlowski *et al.*, 2016).

Produзro de enzimas que inativam f6rmacos

■ Inativaзro de antibiyticos betalactвmicos

Talvez o exemplo mais importante de resistência causada por inativação seja o dos *antibióticos betalactâmicos*. As enzimas em questão são as *betalactamases*, que clivam o anel betalactâmico das penicilinas e **cefalosporinas** (ver Capítulo 52). A resistência cruzada entre as duas classes de antibióticos não é completa, porque algumas betalactamases têm preferência por penicilinas e algumas por cefalosporinas.

Os estafilococos são a principal espécie de bactérias produtora de betalactamases, e os genes que codificam as enzimas estão em plasmídios

que podem ser transferidos por transdução. Nos estafilococos, a enzima é induzível (*i. e.*, não é expressa na ausência de fármaco), e concentrações mínimas, subinibitórias, de antibióticos diminuem a repressão do gene e resultam em um aumento de 50 a 80 vezes na expressão. A enzima passa através do invólucro bacteriano e inativa as moléculas de antibiótico no meio circundante. O grande problema clínico apresentado pelos estafilococos secretores de betalactamases foi abordado por meio do desenvolvimento de penicilinas semissintéticas (como a meticilina) e novos antibióticos betalactâmicos (os **monobactâmicos** e **carbapenêmicos**), e cefalosporinas (como o **cefamandol**), que são menos suscetíveis à inativação. Além de adquirir resistência a betalactâmicos suscetíveis às betalactamases, algumas cepas de *S. aureus* tornaram-se resistentes a alguns antibióticos que não são significativamente inativados pela betalactamase (p. ex., meticilina), porque eles expressam uma proteína de ligação aos betalactâmicos adicional, codificada por um gene cromossômico mutado. Ver Lambert (2005) para outros exemplos deste tipo de ação.

Resistência a antibióticos 

- A resistência a antibióticos é um fenômeno natural que tem um papel na ecologia bacteriana normal
- Em muitas espécies de bactérias, os genes de resistência (genes r) são de origem antiga e expressos na presença de antibiótico
- Os genes r podem ser movimentados entre elementos genéticos em bactérias individuais. Existem vários mecanismos:
  - Os plasmídios são elementos genéticos extracromossômicos que podem replicar-se de forma independente e transportar genes que codificam para a resistência a antibióticos (genes r)
  - Transpósons são cadeias de DNA que podem ser transpostas de um plasmídio para outro, de um plasmídio para um cromossomo ou vice-versa. Um plasmídio contendo um transpóson com um gene r pode codificar enzimas que causam a integração do plasmídio com outro. Após a sua separação, este transpóson replica-se de modo que ambos os plasmídios contenham o gene r
- Genes r, incluindo *conjuntos multicassete* de genes de resistência a fármacos, também podem ser transferidos para outras bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. Existem vários mecanismos:
  - O principal método de transferência de genes r de uma bactéria para outra é por plasmídios conjugativos. A bactéria forma um tubo de conexão com outra bactéria através do qual o plasmídio passa
  - Um método menos comum de transferência é por meio de transdução, isto é, a transmissão de um plasmídio com um gene r por um vírus bacteriano (fago) para outra bactéria.

▼ Os organismos gram-negativos também podem produzir betalactamases, e isso é um fator significativo na sua resistência aos antibióticos betalactâmicos de amplo espectro

semissintéticos. Nesses organismos, as enzimas podem ser codificadas por genes cromossômicos ou dos plasmídios. No primeiro caso, as enzimas podem ser induzíveis, mas no último elas são produzidas constitutivamente. Quando isso ocorre, a enzima não inativa o fármaco no meio circundante, mas, em vez disso, permanece ligada à parede celular, impedindo o acesso do fármaco a locais-alvo associados à membrana. Muitas dessas betalactamases são codificadas por transpósons, alguns dos quais também podem transportar determinantes de resistência para vários outros antibióticos.

■ Inativaзro do cloranfenicol

O **cloranfenicol** é inativado pela *cloranfenicol acetiltransferase*, uma enzima produzida por cepas resistentes de organismos gram-positivos e gram-negativos, sendo o gene de resistência transportado por plasmídio. Em bactérias gram-negativas, a enzima é produzida constitutivamente, resultando em níveis de resistência cinco vezes mais elevados do que nas bactérias gram-positivas, nas quais a enzima é induzível.

■ Inativaзro dos aminoglicosнdios

Os **aminoglicosídios** são inativados por fosforilação, adenilação ou acetilação, e as enzimas necessárias são encontradas nos organismos gram-negativos e gram-positivos. Os genes de resistência são transportados por plasmídios, e vários são encontrados nos transpósons. Muitos outros exemplos desse tipo são dados por Wright (2005) e Giedraitiene *et al.* (2011).

Alteraзro do local de ligaзro ao f6rmaco

O local de ligação aos aminoglicosídios na subunidade 30S do ribossomo pode ser alterado por mutação cromossômica. Uma alteração mediada por plasmídio da proteína do local de ligação na subunidade 50S também contém resistência à **eritromicina**, e diminuição da ligação das fluoroquinolonas devido a uma mutação pontual na DNA girase A também

foi descrita. Uma alteração de RNA polimerase dependente de DNA determinada por mutação cromossômica é a base para a resistência à **rifampicina**.

Diminuiзro do acъmulo de fбrmacos pelas bactйrias

Um importante exemplo de diminuição do acúmulo de fármacos é a resistência mediada por plasmídio às **tetraciclinas**, encontrada tanto nas bactérias gram-positivas quanto nas gram-negativas. Neste caso, os genes de resistência do plasmídio codificam proteínas induzíveis na membrana bacteriana, que promovem o efluxo das tetraciclinas dependente de energia e, portanto, resistência. Esse tipo de resistência é comum e reduziu grandemente o valor terapêutico das tetraciclinas em medicina humana e veterinária. A resistência do *S. aureus* à eritromicina e aos outros macrolídios, e às fluoroquinolonas, também é conseguida por efluxo dependente de energia. Os inibidores dessas bombas podem ser adjuvantes úteis aos antibióticos (Van Bambeke *et al.*, 2006).

Há também evidência recente de inibição da síntese de *porina* determinada por plasmídios, o que poderia afetar os antibióticos hidrofílicos que entram na bactéria através dos canais cheios de água na membrana externa. A permeabilidade alterada como resultado de mutações cromossômicas envolvendo os componentes de polissacarídios na membrana externa de organismos gram-negativos pode conferir aumento da resistência à **ampicilina**. As mutações que envolvem os componentes do invólucro afetam o acúmulo de aminoglicosídios, betalactâmicos, cloranfenicol, antibióticos peptídicos e tetraciclina.

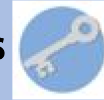
Alteraзro da seletividade enzimбtica

A resistência à trimetoprima é o resultado da síntese dirigida por plasmídios de uma *di-hidrofolato redutase* com afinidade baixa ou zero afinidade pela trimetoprima. É transferida por transdução e pode ser disseminada por transpósons.

A resistência a sulfonaminas em muitas bactérias é mediada por plasmídio e resulta da produção de uma forma de *di-hidropteroato sintetase* com uma baixa afinidade pelas sulfonamidas, mas sem alteração de

afinidade pelo PABA. Foram relatadas bactérias que causam infecções graves e transportam plasmídios com genes de resistência a sulfonamidas e à trimetoprima.

Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos



Os principais mecanismos são os seguintes:

- *Produção de enzimas que inativam o fármaco:* por exemplo, betalactamases, que inativam a **penicilina**; acetiltransferases, que inativam o **cloranfenicol**; quinases e outras enzimas, que inativam os aminoglicosídios
- *Alteração dos locais de ligação ao fármaco:* isso ocorre com aminoglicosídios, **eritromicina**, **penicilina**
- *Redução da recaptação de fármacos pela bactéria:* por exemplo, tetraciclinas
- *Alteração da sensibilidade enzimática:* por exemplo, di-hidrofolato redutase torna-se insensível à **trimetoprima**.

ESTADO ATUAL DA RESISTKNCIA AOS ANTIBIYTICOS EM BACTЙRIAS

A última avaliação da OMS (2016) afirma que a resistência a antibióticos é agora observada em todos os países. Sem antibióticos eficazes, muitos procedimentos cirúrgicos de rotina e outras intervenções médicas são impossíveis. Considerando o Reino Unido e os EUA em conjunto, as mortes por infecção por cepas resistentes estão na faixa de 23.000 a 25.000 por ano, mas em países em desenvolvimento os números da mortalidade são pelo menos o dobro destes.

Também evidencia os seguintes casos como tendo especial significado:

- *Klebsiella pneumoniae*. A resistência desse organismo a antibióticos de "última linha" como os carbapenêmicos disseminou-se pelo mundo e, em muitos países, o tratamento falha em cerca de metade dos casos

- *Escherichia coli*. Em muitos países, este organismo tornou-se resistente às fluoroquinolonas e, mais uma vez, o tratamento falha em cerca de metade dos pacientes em algumas partes do mundo
- *Neisseria gonorrhoeae*. É agora resistente aos antibióticos cefalosporínicos de "última linha" em cerca de 10 países
- *Staphylococcus aureus*. Existe agora resistência disseminada aos fármacos de primeira linha, e os pacientes com *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (MRSA) têm duas vezes mais probabilidade de morrer de infecção. As taxas de mortalidade estão diminuindo na América do Norte e na Europa, mas aumentando nos países em desenvolvimento
- Enterobacteriaceae spp. Estes organismos podem causar infecções potencialmente fatais, e foi recentemente relatada resistência ao fármaco de "última linha", colistina
- *Mycobacterium tuberculosis*. Cepas multirresistentes (MDR-TB) e cepas *extensivamente multirresistentes* (XMDR-TB) estão aumentando, e a mortalidade dessa doença até agora tratável está aumentando.

Então qual é o caminho a seguir? Alguns autores (p. ex., Chaudhary, 2016) defenderam abordar o problema no momento do diagnóstico e prescrição, sugerindo que os testes de suscetibilidade bacteriana deveriam ser mandatórios antes de o fármaco ser ministrado. Prescrição desnecessária (p. ex., para infecções virais), dosagem inadequada ou duração inapropriada do tratamento (que leva frequentemente à resistência) devem todos ser escrupulosamente evitados, e adesão mais rigorosa dos pacientes aos regimes antibióticos ajudaria. A terapia com uso de múltiplos antibióticos atuando por intermédio de diferentes mecanismos pode ser uma estratégia útil em alguns casos. As medidas de saúde pública como procedimentos de controle de infecção também têm um papel-chave.

Os prescritores e consumidores também têm responsabilidade pelo florescente problema da resistência. O uso indiscriminado de antibióticos em

agricultura, medicina humana e veterinária, bem como o seu uso nos alimentos para animais, certamente estimulou a disseminação de cepas resistentes. A maior parte dos membros do público em geral têm apenas uma vaga noção das causas do problema, de suas prováveis implicações e de seu próprio papel no desenvolvimento deste (McCullough *et al.*, 2016). De forma mais preocupante, muitos clínicos, embora compreendam o problema, também parecem não estar atentos ao seu papel crucial na disseminação do mesmo (McCullough *et al.*, 2015). Alguns corpos governamentais e reguladores (p. ex., a União Europeia) conceberam medidas sociais e políticas para colmatar esses excessos, e estes foram pelo menos parcialmente bem-sucedidos. Esperemos que eles continuem sendo.

Resistência multifarmacológica 

Algumas bactérias patogênicas desenvolveram resistência a muitos antibióticos ou aos usados com mais frequência. Exemplos incluem os seguintes:

- Algumas cepas de estafilococos e enterococos que são resistentes a, praticamente, todos os antibióticos atuais, sendo a resistência transferida por transpósons e/ou plasmídios; esses organismos podem causar infecções adquiridas no hospital graves e virtualmente intratáveis (chamadas nosocomiais)
- Algumas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que se tornaram resistentes à maior parte dos agentes antituberculosos

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Amyes, S.G.B., 2001. Magic Bullets, Lost Horizons: The Rise and Fall of Antibiotics. Taylor & Francis, London. (*Livro instigante de um bacteriologista com vasta experiência em resistência bacteriana e genética; ele opina que, a menos que o problema da resistência aos antibióticos seja resolvido em 5 anos, "vamos cair ainda mais fundo no abismo da infecção incontrolável"*)

Arias, C.A., Murray, B.E., 2012. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nat. Rev. Microbiol. 10, 266–278. (*Uma revisão abrangente que trata de*

muitos aspectos da resistência à vancomicina em enterococos e outras espécies. Altamente recomendado)

Barrett, C.T., Barrett, J.F., 2003. Antibacterials: are the new entries enough to deal with the emerging resistance problem? Curr. Opin. Biotechnol. 14, 621–626. (*Boa revisão geral, com alguns exemplos convincentes e um resumo dos novos candidatos a fármacos*)

Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51–59. (*Excelente revisão do problema da resistência e alguns potenciais novos antibióticos*)

Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., et al., 2012. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. PLoS ONE 7, e34953. (*A extraordinária descoberta das bactérias resistentes aos antibióticos em cavernas que ficaram isoladas desde antes de os hominídios andarem na Terra mudou a nossa compreensão sobre a natureza desse importante mecanismo. Ver também Pawlowski et al. adiante*)

Chaudhary, A.S., 2016. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics discovery. Acta. Pharm. Sin. B 6, 552–556. (*Relato curto, porém sucinto, da luta contra a resistência aos antibióticos. Fácil de ler*)

Cox, G., Wright, G.D., 2013. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. Int. J. Med. Microbiol. 303, 287–292. (*Este artigo faz uma revisão dos mecanismos gerais de resistência bacteriana com base na noção de que a resistência é uma defesa de ocorrência natural nas bactérias. Recomendado*)

de Lencastre, H., Oliveira, D., Tomasz, A., 2007. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. Curr. Opin. Microbiol. 10, 428–435. (*Uma leitura um pouco especializada, mas que vale a pena ler. Concentra-se na extraordinária capacidade deste organismo de sobreviver ao ataque de praticamente todos os fármacos no nosso arsenal de antibióticos*)

Giedraitiene, A., Vitkauskiene, A., Naginiene, R., Pavilonis, A., 2011. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina 47, 137–146. (*Boa revisão dos mecanismos de resistência*)

Hawkey, P.M., 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. Br. Med. J. 7159, 657–659. (*Visão geral sucinta da resistência; diagramas simples e úteis; este é um de 12 artigos sobre a resistência nesta edição da revista*)

Knodler, L.A., Celli, J., Finlay, B.B., 2001. Pathogenic trickery: deception of host cell processes. Mol. Cell. Biol. 2, 578–588. (*Discute os estratagemas bacterianos para subverter ou bloquear processos celulares normais do hospedeiro: mimetizando os ligantes para os receptores das células do hospedeiro ou vias de sinalização. Lista útil de exemplos*)

Lambert, P.A., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 1471–1485. (*Excelente revisão que trata deste importante tópico. Numerosos exemplos tirados de estudos com muitas diferentes espécies de bactérias*)

Levy, S.B., 1998. The challenge of antibiotic resistance. Sci. Am. March, 32–39. (*Revisão simples e inteligente por um perito na área; excelentes diagramas*)

McCullough, A.R., Rathbone, J., Parekh, S., Hoffmann, T.C., Del Mar, C.B., 2015. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. J. Antimicrob. Chemother. 70, 2465–2473.

McCullough, A.R., Parekh, S., Rathbone, J., Del Mar, C.B., Hoffmann, T.C., 2016. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. J. Antimicrob. Chemother. 71, 27–33.

Nesme, J., Simonet, P., 2015. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. Environ. Microbiol. 17, 913–930. (*Excelente revisão, que trata da importância das bactérias do solo como fonte de genes de resistência. Muito informativa e fácil de ler. Altamente recomendada*)

Pawlowski, A.C., Wang, W., Koteva, K., Barton, H.A., McArthur, A.G., Wright, G.D., 2016. A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium. Nat. Commun. 7, 13803. (*Analisa os genes de resistência em uma bactéria particular isolada de cavernas profundas e compara-os com as espécies da superfície, encontrando cinco novos mecanismos de resistência. Ler em conjunto com Bhullar et al. 2012, anteriormente*)

Sandegren, L., Andersson, D.I., 2009. Bacterial gene amplification: implications for the evolution of antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 7, 578–588.

Shlaes, D.M., 2003. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? Curr. Opin. Pharmacol. 3, 470–473. (*Boa revisão que explica as razões subjacentes ao problema da resistência e os obstáculos regulamentares e outros que devem ser ultrapassados antes de novos antibacterianos aparecerem no mercado; tom quase apocalíptico*)

St Georgiev, V., 2000. Membrane transporters and antifungal drug resistance. Curr. Drug Targets 1, 184–261. (*Discute vários aspectos da resistência multifarmacológica em fungos causadores de doença no contexto do desenvolvimento de fármacos com alvo terapêutico*)

Van Bambeke, F., Pages, J.M., Lee, V.J., 2006. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov. 1, 157–175.

van Belkum, A., 2000. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: state of affairs and tomorrow's possibilities. Microb. Drug Resist. 6,

173–187.

Volpato, J.P., Pelletier, J.N., 2009. Mutational 'hot-spots' in mammalian, bacterial and protozoal dihydrofolate reductases associated with antifolate resistance: sequence and structural comparison. Drug Resist. Updat. 12, 28–41.

Walsh, C., 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 406, 775–781. (*Excelente revisão delineando os mecanismos de ação dos antibióticos e os estratagemas de resistência das bactérias; diagramas muito bons*)

Woodford, N., 2005. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. Clin. Microbiol. Infect. 3, 2–21. (*Referência útil que classifica a resistência a antibióticos como uma das principais preocupações de saúde pública do século XXI e discute o tratamento farmacológico para cepas resistentes*)

Wright, G.D., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 1451–1470. (*Esta abrangente revisão fornece detalhes sobre as várias vias que se desenvolveram nas bactérias para destruir antibióticos. Uma leitura um pouco complexa, mas fascinante*)

Zasloff, M., 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature 415, 389–395. (*Artigo instigante sobre os potentes peptídios antimicrobianos de amplo espectro que tanto animais quanto plantas possuem, os quais são usados para repelir uma grande variedade de micróbios; sugere-se que explorá-los pode ser uma resposta para o problema da resistência a antibióticos*)

Recursos úteis na *web*

Global Antibiotic Resistance Partnership(GARP) ver https://www.cddep.org/garp/home. (*Esta organização principalmente beneficente compreende muitos grupos de trabalho nacionais que procuram compreender o uso de antibióticos em países de todo o mundo e fazer recomendações para o uso racional e sustentável com base no conhecimento das condições locais*)

Organização Mundial da Saúde(OMS) tem páginas na *web* que lidam com o problema global dos antibióticos, e a Folha de Fatos sobre *Resistência aos Antibióticos* (Antibiotic Resistance Fact Sheet) (ver http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en), atualizada regularmente, contém informação definitiva sobre a situação atual em todo o mundo.

[1] Compostos contendo mercúrio também foram outrora usados com frequência para tratar a sífilis. "Uma noite com Vênus, uma vida com Mercúrio" era um dizer anterior ao advento da era dos antibióticos.

[2] Os seres humanos têm cerca de 2 kg de bactérias no intestino, compreendendo um grande "órgão esquecido" no corpo que tem funções metabólicas importantes e que, juntamente com os comensais que vivem na pele e outros órgãos, são coletivamente conhecidos como *microbioma*.

[3] Questione se 30S + 50S = 70S? Sim, porque falamos de *unidades de Svedberg*, que medem a *taxa* de sedimentação, que é apenas parcialmente dependente da *massa*.

[4] As bactérias não contêm mitocôndrias, de modo que os fármacos como a atovaquina (ver Capítulo 55), que têm como alvo essas organelas nos parasitas, são ineficazes em bactérias. No entanto, eles podem lesionar as mitocôndrias do hospedeiro (que se originaram das bactérias durante a evolução dos eucariontes) e contribuir para a toxicidade encontrada durante o seu uso.

[5] O "*quorum sensing*" é um mecanismo pelo qual as colônias de bactérias podem regular a sua expressão gênica (e outra atividade metabólica) de acordo com a sua densidade populacional.

[6] De acordo com uma escola de pensamento, os vírus podem ter surgido como transpósons que escaparam das células e continuaram exercendo a sua atividade de modo independente.

Fármacos Antibacterianos 52

CONSIDERA3XES GERAIS

Neste capítulo, desenvolvemos as ideias apresentadas no capítulo anterior. Uma discussão detalhada sobre a bacteriologia ultrapassa o âmbito deste livro, mas, para contextualizar, são fornecidas informações sobre alguns agentes patogênicos clinicamente. São descritas as principais categorias de fármacos antibacterianos,[1] bem como seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e efeitos secundários. Concluímos com um resumo das novas pesquisas nessa área vital.

INTRODU3ГO

Em 1928, Alexander Fleming, enquanto trabalhava no Hospital de St. Mary, em Londres, descobriu que uma placa de colônias de estafilococos havia sido contaminada por um fungo do gênero *Penicillium*. Sua observação de que o crescimento bacteriano nas proximidades do fungo havia cessado revelou-se crucial. Posteriormente, Fleming isolou o fungo em cultura pura e demonstrou que produzia uma substância antibacteriana a que chamou de **penicilina**. Essa substância foi depois preparada a granel, extraída, e seus efeitos antibacterianos foram analisados por Florey, Chain e colegas em Oxford, em 1940. Sua experiência mostrou que esta não era tóxica para o hospedeiro, mas matou os patógenos em camundongos infectados, desencadeando, portanto, a “era antibiótica”. Desde então, muitos novos

tipos de antibióticos foram descobertos e a prática da medicina seria impensável sem eles.

■ Tйcnica de Gram e estrutura da parede celular bacteriana

A maioria das bactérias é classificada como *gram-positiva* ou *gram-negativa*, dependendo se mudarem de coloração quando sujeitas à *técnica de Gram*. Essa coloração reflete as diferenças fundamentais na estrutura da parede celular das bactérias e tem implicações importantes para a ação dos antibióticos.

A parede celular dos microrganismos gram-positivos é uma estrutura relativamente simples, com cerca de 15 a 50 nm de espessura, englobando aproximadamente 50% de peptidoglicano (ver Capítulo 51), 40 a 45% de polímero acídico, bem como 5 a 10% de proteínas e polissacarídios. A superfície celular é altamente polarizada e tem carga elétrica negativa, e isso influencia a penetração de alguns antibióticos.

A parede celular de microrganismos gram-negativos é muito mais complexa e consiste no seguinte (a partir da membrana plasmática):

- Um *espaço periplásmico* que contém enzimas e outros compostos
- Uma *camada de peptidoglicano* com 2 nm de espessura, que representa 5% da massa da parede celular e que, com frequência, está ligada por lipoproteínas que se projetam para fora
- Uma *membrana externa* constituída por uma camada dupla lipídica, em alguns aspectos semelhante à membrana plasmática, que contém proteínas e (no interior) lipoproteínas ligadas ao peptidoglicano. Outras proteínas formam canais aquosos transmembrana, denominados *porinas*, através dos quais alguns antibióticos hidrofílicos conseguem se movimentar livremente (ver também Capítulo 9)
- *Polissacarídios complexos* que formam compostos importantes da membrana externa. Diferem entre espécies de bactérias e são

os principais determinantes de seu potencial antigênico. Também são fonte de *endotoxinas*, um lipopolissacarídio que, quando aplicado *in vivo*, incita vários aspectos da resposta inflamatória ao ativar o complemento e as citocinas, causando febre e outros sintomas (ver Capítulo 7).

A dificuldade em penetrar essa membrana exterior complexa explica o porquê de alguns antibióticos serem menos ativos contra bactérias gram-negativas do que em bactérias gram-positivas. É também uma razão para a extraordinária resistência aos antibióticos, demonstrada pela *Pseudomonas aeruginosa*, um patógeno que provoca infecções potencialmente fatais em pacientes neutropênicos e também naqueles com queimaduras e feridas, bem como infecção brônquica crônica em pacientes com fibrose cística. Os lipopolissacarídios da membrana externa constituem uma barreira importante para alguns antibióticos, incluindo **benzilpenicilina**, **meticilina**, macrolídios**, rifampicina**, **ácido fusídico** e **vancomicina**.

Os antibióticos que interferem na síntese da parede celular bacteriana (p. ex., penicilinas) ou inibem enzimas cruciais (como as quinolonas) geralmente matam as bactérias (*i. e.*, são *bactericidas*), enquanto aqueles que inibem a síntese proteica, como as tetraciclinas, tendem a ser *bacteriostáticos*, ou seja, previnem o crescimento e a replicação. A distinção não é, no entanto, clinicamente relevante, porque o desfecho depende criticamente da resposta do hospedeiro ao lidar com as populações bacterianas comprometidas.

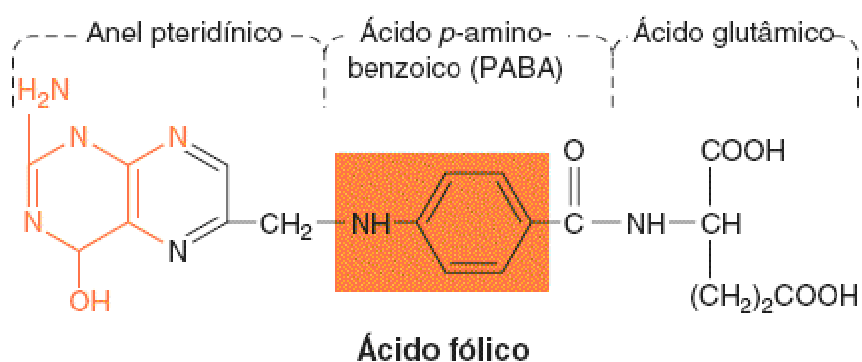
Na discussão da farmacologia dos fármacos antibacterianos, é importante dividi-los em grupos diferentes de acordo com seu mecanismo de ação.

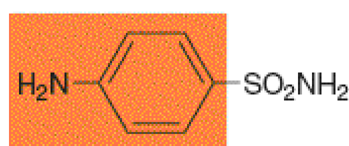
AGENTES ANTIBACTERIANOS QUE INTERFEREM NA SHNTESE OU NA A3ГO DO БCIDO FYLICO

SULFONAMIDAS

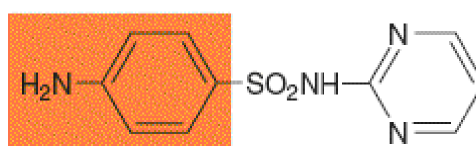
Nos anos 1930, em uma descoberta histórica, antes da invenção da penicilina, Dogmak demonstrou que era possível um fármaco suprimir a infecção bacteriana. O fármaco era um corante chamado **prontosil**,[2] que

demonstrou ser um pro- fármaco inativo que era metabolizado *in vivo* em um produto ativo, a **sulfanilamida** (Figura 52.1). Desde então, muitas sulfonamidas foram desenvolvidas, mas sua importância foi diminuindo em função da crescente resistência. Os únicos fármacos sulfonamidas ainda utilizados comumente como antibacterianos *sistêmicos* são o **sulfametoxazol** (em geral, combinado com **trimetoprima**, como **cotrimoxazol**) e **sulfassalazina** (mal absorvida no tubo gastrintestinal [GI], utilizada para tratar a colite ulcerativa e a doença de Crohn; ver Capítulos 27 e 31). A **sulfadiazina** de prata é aplicada de forma tópica para, por exemplo, tratar queimaduras infectadas. Alguns fármacos com usos clínicos diferentes (p. ex., o **prasugrel**, inibidor da ativação das plaquetas – ver Capítulo 25 –, e a **acetazolamida**, um inibidor da anidrase carbônica – ver Capítulo 30) são sulfonamidas e partilham alguns dos efeitos adversos comuns a essa classe.

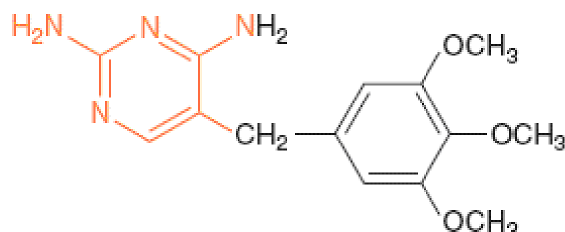




Sulfanilamida



Sulfadiazina



Trimetoprima (inibidor da di-hidrofolato redutase)

Figura 52.1 Estruturas de duas sulfonamidas representativas e da trimetoprima. As estruturas ilustram a relação entre as sulfonamidas e a molécula de ácido *p*-aminobenzoico no ácido fólico (*retângulo laranja*), bem como entre os fármacos antifolato e a molécula de pteridina (*em laranja*). O cotrimoxazol é uma combinação de sulfametoxazol e trimetoprima.

■ Mecanismo de aзro

A sulfanilamida é um análogo do ácido *p*-aminobenzoico (PABA; ver Figura 52.1), que é um precursor essencial na síntese do ácido fólico, necessário para a síntese de DNA e RNA nas bactérias (ver Capítulo 51). As sulfonamidas são inibidores competitivos da enzima *di-hidropteroato sintetase*, e os efeitos da sulfonamida podem ser sobrepostos acrescentando PABA suplementar. Por essa razão, alguns anestésicos locais, e que são ésteres PABA (tais como a **procaína**; ver Capítulo 44), podem antagonizar o efeito antibacteriano desses agentes.

Usos clínicos das sulfonamidas



- Em combinação com **trimetoprima** (**cotrimoxazol**) no caso de *Pneumocystis carinii* (agora conhecido como *P. jirovecii*) para tratamento de toxoplasmose e nocardiose
- Em combinação com **pirimetamina** para tratamento da malária resistente aos fármacos (ver Tabela 55.1) e da toxoplasmose
- Nas doenças inflamatórias do intestino: é utilizada a **sulfassalazina** (combinação sulfapiridina-ácido aminossalicílico) (ver Capítulo 31)
- Em feridas infectadas (**sulfadiazina de prata** aplicada topicamente).

A ação das sulfonamidas é inibida pela presença de pus e de produtos de destruição tecidual porque esses contêm timidina e purinas, que são utilizados diretamente pelas bactérias, não sintetizando, assim, o ácido fólico. A resistência, que é comum, é mediada por plasmídios (ver Capítulo 51) e resulta da síntese de uma enzima bacteriana insensível aos fármacos.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A maioria das sulfonamidas pode ser administrada por via oral e, à exceção da sulfassalazina, é bem absorvida e distribuída pelo corpo. Há risco de sensibilização ou de reações alérgicas quando são aplicadas topicamente. Os fármacos passam para exsudatos inflamatórios e atravessam tanto a barreira placentária quanto a barreira hematencefálica. São essencialmente metabolizados no fígado e o principal produto é um derivado acetilado sem ação antibacteriana.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos graves que implicam a descontinuação do tratamento incluem hepatite, reações de hipersensibilidade (eritemas, abrangendo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, febre, reações anafiláticas; ver Capítulo 58), insuficiência da medula óssea e insuficiência renal aguda decorrente de nefrite tubulointersticial ou cristalúria. Esta última é provocada pela presença de metabólitos acetilados na urina (ver Capítulo 30). Também pode ocorrer cianose provocada por metemoglobinemia, mas essa é uma reação menos preocupante do que aparenta ser. Os efeitos adversos menos graves incluem náuseas e vômitos, dores de cabeça e depressão.

TRIMETOPRIMA

■ Mecanismo de a3ro

A trimetoprima está quimicamente relacionada com o fármaco antimalária **pirimetamina** (ver Capítulo 55), sendo ambos antagonistas do ácido fólico. Estruturalmente (ver Figura 52.1), assemelha-se à porção pteridina do ácido fólico, de tal forma que consegue “enganar” a di-hidrofolato redutase bacteriana, a qual é muito mais sensível à trimetoprima do que à enzima equivalente nos seres humanos.

A trimetoprima atua contra as bactérias mais comuns e os protozoários, sendo utilizada no tratamento de infecções urinárias, pulmonares e outras. Por vezes, é administrada em combinação com sulfametoxazol, o **cotrimoxazol** (ver Figura 52.1). Pelo fato de as sulfonamidas inibirem diferentes etapas no mesmo metabolismo bacteriano, são capazes de potencializar a ação da trimetoprima (Figura 52.2). No Reino Unido, o uso do cotrimoxazol está geralmente restrito ao tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (agora conhecida como *P. jirovecii*, uma infecção fúngica), toxoplasmose (uma infecção por protozoários) ou nocardiose (uma infecção bacteriana).

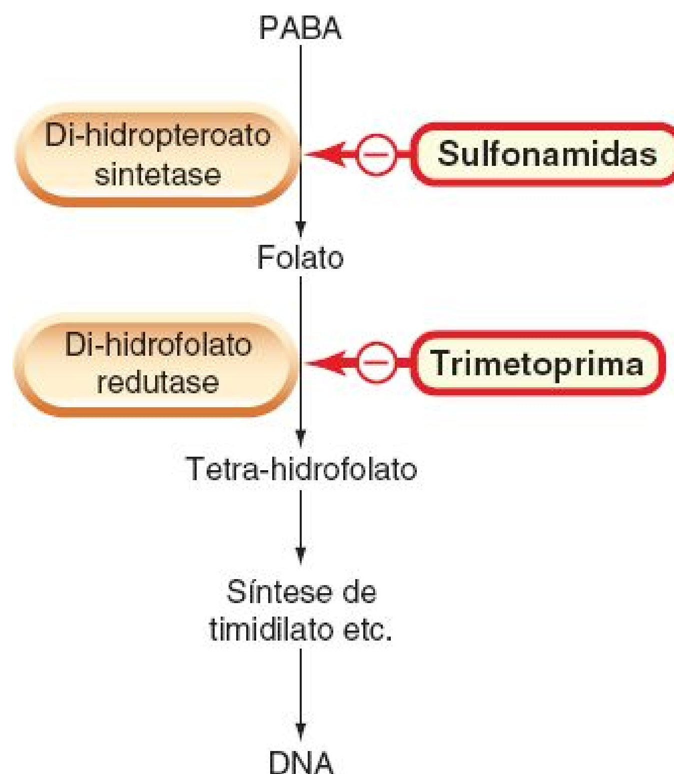


Figura 52.2 **A ação das sulfonamidas e da trimetoprima na síntese do folato bacteriano.** Ver Capítulo 26 para mais detalhes sobre a síntese de tetra-hidrofolato e a Tabela 51.1 para comparações entre fármacos antifolato. *PABA*, ácido *p*-aminobenzoico.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A trimetoprima é bem absorvida por via oral e distribuída pelos tecidos e líquidos corporais. Atinge altas concentrações nos pulmões e rins, além de

concentrações consideravelmente elevadas no líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando administrada em conjunto com sulfametoxazol, cerca de metade da dose de cada um é excretada em 24 horas. Como a trimetoprima é uma base fraca, sua eliminação pelos rins aumenta na proporção inversa ao pH da urina.

Efeitos adversos. A deficiência de ácido fólico – e a consequente anemia megaloblástica (ver Capítulo 26) – pode ser causada pela administração a longo prazo de trimetoprima. Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, alterações hematológicas e eritemas.

Agentes antimicrobianos que interferem na síntese ou na ação do folato



- As sulfonamidas são bacteriostáticas; interferem na síntese do folato e, em consequência, também na síntese dos nucleotídios. Os efeitos adversos incluem cristalúria e hipersensibilidade
- A **trimetoprima** é bacteriostática. Atua por meio da inibição do folato
- O **cotrimoxazol** é uma combinação de **trimetoprima** e **sulfametoxazol**, que altera a síntese dos nucleotídios bacterianos em duas fases de sua síntese
- A **pirimetamina** e o **proguanil** também são agentes antimalária (ver Capítulo 55).

ANTIBIYTICOS BETALACTBMICOS E OUTROS AGENTES QUE INTERFEREM NA SHNTESE DA PAREDE OU MEMBRANA CELULAR BACTERIANA

PENICILINAS

Os notáveis efeitos antibacterianos da penicilina sistêmica nos seres humanos ficaram claramente demonstrados em 1941.[3] Uma pequena quantidade de penicilina, extraída com bastante dificuldade de culturas naturais nos laboratórios da Dunn School of Pathology em Oxford, foi administrada a um policial muito doente, que sofria de septicemia e múltiplos abscessos. Embora as sulfonamidas estivessem disponíveis, não teriam surtido efeito na presença de pus. Foram administradas injeções a cada 3 horas. Toda a urina do paciente foi guardada e, diariamente, a quantidade de penicilina excretada era extraída e reutilizada. Após 5 dias, o paciente se recuperou e assistiu-se a uma nítida melhora dos abscessos. Além disso, aparentemente sem efeitos tóxicos. Infelizmente, quando o fornecimento de penicilina terminou, a condição do paciente foi se degradando e ele morreu 1 mês depois.

As penicilinas, frequentemente combinadas com outros antibióticos, mantêm importância crucial na quimioterapia antibacteriana, mas infelizmente são destruídas por enzimas *amidases* e *betalactamases* (*penicilinases*; Figura 52.3). Isso representa a base de um dos principais tipos de resistência aos antibióticos.

■ Mecanismo de aзro

Todos os antibióticos betalactâmicos interferem na síntese do peptidoglicano (ver Capítulo 51; Figura 51.3). Depois de se fixarem às *proteínas de ligação à penicilina* nas bactérias (podem existir sete ou mais tipos em diferentes organismos), inibem as transpeptidases que cruzam as cadeias peptídicas ligadas à estrutura do peptidoglicano.

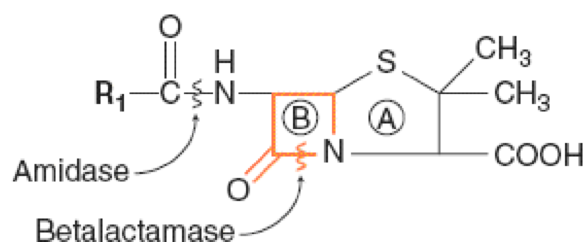
A ação bactericida final é a inativação de um inibidor de enzimas autolíticas na parede celular, provocando a lise da bactéria. Alguns microrganismos, denominados “tolerantes”, contêm enzimas autolíticas deficientes, razão pela qual não ocorre a lise em resposta ao fármaco. A resistência à penicilina pode derivar de inúmeras causas e é discutida em detalhes no Capítulo 51.

■ Tipos de penicilina e atividade antimicrobiana

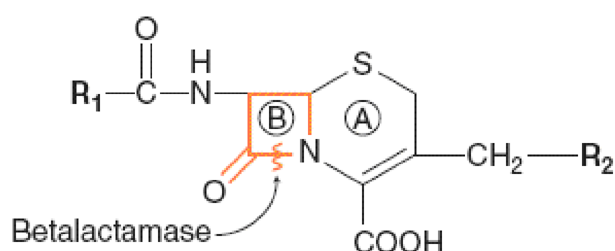
As primeiras penicilinas foram a **benzilpenicilina** (**penicilina G**) e congêneres, incluindo a **fenoximetilpenicilina (penicilina V**). A

benzilpenicilina é ativa em uma grande variedade de microrganismos, representando o fármaco de eleição em muitas infecções (ver boxe clínico). As principais desvantagens são a má absorção pelo sistema digestório (o que significa que tem de ser injetada) e sua suscetibilidade às betalactamases.

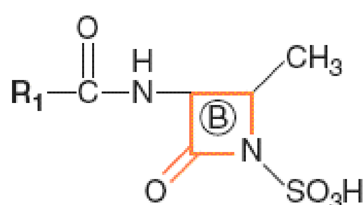
As *penicilinas semissintéticas*, com diferentes cadeias laterais ligadas ao núcleo de penicilina (em R_1, na Figura 52.3), incluem penicilinas *resistentes às betalactamases* (p. ex., **meticilina**,[4] **flucloxacilina**, **temocilina**) e penicilinas de *amplo espectro* (p. ex., **ampicilina**, **amoxicilina**). As penicilinas de *amplo espectro* (p. ex., **ticarcilina**, **piperacilina**) com atividade contra *Pseudomonas* conseguiram superar o problema causado por infecções graves decorrentes de *P. aeruginosa*. A amoxicilina e a ticarcilina são, por vezes, combinadas com o **ácido clavulânico**, um inibidor das betalactamases. **Pivmecilinam** é um profármaco do **mecilinam**, que também apresenta amplo espectro de ação.



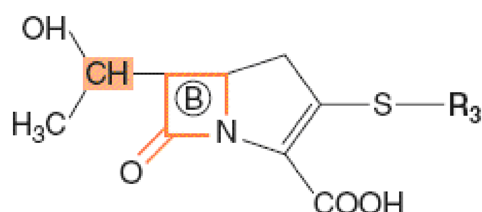
Núcleo da penicilina



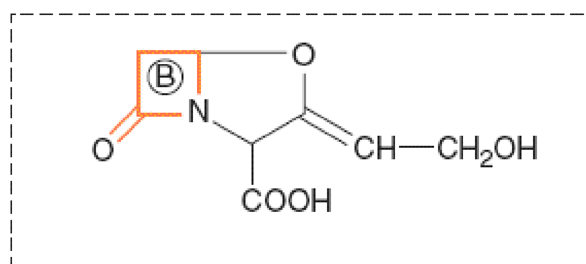
Núcleo da cefalosporina



Núcleo monobactâmico
(resistente à betalactamase)



Núcleo carbapenêmico
(alta resistência à betalactamase)



Ácido clavulânico
(inibe muitas betalactamase)

Figura 52.3 **Estruturas básicas de quatro grupos de antibióticos betalactâmicos e do ácido clavulânico.** As estruturas ilustram o anel betalactâmico *(referenciado como B*; delineado em *laranja*) e os locais de ação das enzimas bacterianas que inativam esses antibióticos (*A, anel de tiazolidina*). São adicionados vários substituintes em R_1, R_2 e R_3 para produzir agentes com diferentes propriedades. Nos carbapenêmicos, a configuração estereoquímica da parte do anel betalactâmico, aqui apresentado na cor *laranja*, é diferente da parte correspondente das moléculas de penicilina e cefalosporina; isso, provavelmente, é o que explica a resistência às betalactamases dos carbapenêmicos. Supõe-se que o anel betalactâmico do ácido clavulânico se ligue fortemente à betalactamase, ao mesmo tempo que protege outros betalactâmicos da ação da enzima.

Usos clínicos das penicilinas 

- As penicilinas são administradas por via oral ou, no caso de infecções mais graves, por via intravenosa e, com frequência, combinadas com outros antibióticos
- Estão reservadas a microrganismos sensíveis e podem (às vezes, é apropriado realizar um teste individual de sensibilidade, dependendo das condições locais) incluir:
  - *Meningite bacteriana* (p. ex., causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*): **benzilpenicilina**, doses altas por via intravenosa
  - *Infecções ósseas e articulares* (p. ex., por *Staphylococcus aureus*): **flucloxacilina**
  - *Infecções da pele e dos tecidos moles* (p. ex., por *Streptococcus pyogenes* ou *S. aureus*): **benzilpenicilina**, **flucloxacilina**; mordidas de animais: **amoxicilina + ácido clavulânico**
  - *Faringite* (por *S. pyogenes*): **fenoximetilpenicilina**
  - *Otite média* (os microrganismos normalmente incluem *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*): **amoxicilina**
  - *Bronquite* (infecções variadas comuns): **amoxicilina**
  - *Pneumonia:* **amoxicilina**
  - *Infecções urinárias* (p. ex., por *Escherichia coli*): **amoxicilina**
  - *Gonorreia: amoxicillina* (combinada com **probenecida**)
  - *Sífilis:* **benzilpenicilina procaína**
  - *Endocardite* (p. ex., por *Streptococcus viridans* ou *Enterococcus faecalis*): doses altas por via intravenosa de **benzilpenicilina** combinada, por vezes, com um aminoglicosídio
  - Infecções por *Pseudomonas aeruginosa:* **ticarcilina**, **piperacilina**.

Essa lista não é completa. Por vezes, o tratamento com penicilinas inicia-se de forma empírica, caso se acredite que o microrganismo potencialmente causador seja suscetível à penicilina,

enquanto se aguardam os resultados dos testes para identificar os microrganismos e determinar sua suscetibilidade aos antibióticos.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A absorção oral das penicilinas varia, dependendo de sua estabilidade em meio ácido e de sua adsorção às partículas alimentares no intestino. As penicilinas também podem ser administradas por meio de injeção intravenosa. Também existem compostos para injeções intramusculares, incluindo compostos de ação prolongada como a benzilpenicilina benzatínica, que se revela útil no tratamento de sífilis, uma vez que *Treponema pallidum* é um microrganismo de desenvolvimento muito lento. Não se administra mais benzilpenicilina por injeção via intratecal (historicamente usada para tratar meningite), uma vez que pode causar convulsões.[5]

As penicilinas são amplamente distribuídas pelo corpo, penetrando nas articulações; nas cavidades pleural e pericárdica; na bile, saliva e leite; e através da placenta. Pelo fato de serem lipoinsolúveis, não penetram nas células dos mamíferos e apenas atravessam a barreira hematencefálica se as meninges estiverem inflamadas; nesse caso, podem atingir concentrações terapeuticamente efetivas no LCR.

A eliminação da maior parte das penicilinas ocorre rápida e majoritariamente nos rins, sendo 90% por meio de secreção tubular. A meia-vida plasmática relativamente curta é um problema no uso clínico da benzilpenicilina, mas, como a penicilina funciona ao impedir a síntese da parede celular em microrganismos, a exposição intermitente e não contínua pode ser uma vantagem.

Efeitos adversos. As penicilinas estão relativamente isentas de efeitos tóxicos diretos (exceto as convulsões quando

administradas por via intratecal). Os efeitos adversos principais consistem em hipersensibilidade causada pelos compostos degradáveis da penicilina, que se combinam com as proteínas do hospedeiro e se tornam antigênicos. Erupções e febre são comuns; um tipo tardio de doença do soro ocorre raramente. Muito mais grave é o choque anafilático agudo, que pode, embora raro, ser fatal. Quando as penicilinas são administradas por via oral, em especial as de amplo espectro, alteram a flora bacteriana do intestino. Isso pode estar associado a distúrbios GI e, em alguns casos, a suprainfecções por outros microrganismos resistentes à penicilina, provocando problemas como a colite pseudomembranosa (causada por *Clostridium difficile*, ver adiante).

CEFALOSPORINAS E CEFAMICINAS

As cefalosporinas e as cefamicinas são antibióticos betalactâmicos, inicialmente isoladas a partir de fungos. Apresentam o mesmo mecanismo de ação das penicilinas.

As cefalosporinas semissintéticas de amplo espectro foram produzidas por meio da adição de diferentes cadeias laterais em R_1 e/ou R_2 ao núcleo da cefalosporina (ver Figura 52.3). Esses agentes são hidrossolúveis e relativamente estáveis em meio ácido; variam em sua suscetibilidade às betalactamases. Muitas cefalosporinas e cefamicinas estão agora disponíveis para uso clínico (ver Tabela 52.2). A resistência a esse grupo de fármacos tem aumentado devido às betalactamases codificadas por plasmídios ou cromossomos. Este último está presente em quase todas as bactérias gram-negativas e é muito mais ativo nas cefalosporinas hidrolisadas do que nas penicilinas. Em vários microrganismos, uma simples mutação pode resultar em elevada produção dessa enzima. A resistência também ocorre quando há baixa penetração do fármaco como resultado de alterações nas proteínas da membrana exterior ou de mutações nas proteínas de ligação.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.***Algumas cefalosporinas são administradas por via oral, porém a maioria é administrada por

via parenteral, intramuscular (o que pode ser doloroso) ou intravenosa. Após absorção, são amplamente distribuídas no corpo e algumas, como **cefotaxima**, **cefuroxima** e **ceftriaxona**, atravessam o líquido cefalorraquidiano. A excreção é feita majoritariamente pelos rins, principalmente por secreção tubular, mas 40% da ceftriaxona é eliminada na bile.

Efeitos adversos.Podem ocorrer reações de hipersensibilidade muito semelhantes às que ocorrem com as penicilinas, e pode haver alguma sensibilidade cruzada; cerca de 10% dos indivíduos sensíveis à penicilina apresentarão reação alérgica às cefalosporinas. Foi relatada nefrotoxicidade (especialmente com **cefadrina**), uma vez que existe intolerância ao álcool induzida pelo fármaco. A diarreia também é comum e pode ser causada por *C. difficile.*

OUTROS ANTIBIYTICOS BETALACTBMICOS

Os carbapenêmicos e os monobactâmicos (ver Figura 52.3) foram desenvolvidos para lidar com os microrganismos gram-negativos produtores de betalactamases resistentes à penicilina.

Carbapenκmicos

O **imipeném**, um carbapenêmico, atua da mesma forma que outros betalactâmicos (ver Figura 52.3). Apresenta espectro muito amplo de atividade antimicrobiana e é ativo em muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios. No entanto, muitos dos estafilococos “resistentes à meticilina” mostram-se menos suscetíveis, com o surgimento de espécies resistentes de *P. aeruginosa* durante o tratamento. No início, a resistência ao imipeném era baixa, mas tem aumentado devido a certos microrganismos que agora contêm genes cromossômicos que codificam as betalactamases, as quais hidrolisam o imipeném. O fármaco é administrado em conjunto com a **cilastatina**, que inibe sua inativação pelas enzimas renais. O **meropeném** é semelhante, mas não é metabolizado pelos rins. O **ertapeném** tem amplo espectro de ações antibacterianas, mas está

autorizado a um número limitado de indicações. A maioria dos carbapenêmicos não é ativa quando administrada por via oral, sendo utilizada apenas em situações específicas.

Usos clínicos das cefalosporinas 

As cefalosporinas são empregadas no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis a elas. Tal como ocorre com outros antibióticos, os padrões de sensibilidade variam geograficamente, e o tratamento é, muitas vezes, iniciado de forma empírica. Podem ser tratados muitos tipos de infecções, incluindo:

- *Septicemia* (p. ex., **cefuroxima**, **cefotaxima**)
- *Pneumonia* causada por microrganismos suscetíveis
- *Meningite* (p. ex., **ceftriaxona**, **cefotaxima**)
- *Infecções das vias biliares*
- *Infecções urinárias* (especialmente na gravidez ou em pacientes que não respondem a outros fármacos)
- *Sinusite* (p. ex., **cefadroxila**).

▼ Os ***efeitos adversos*** são geralmente semelhantes aos de outros betalactâmicos, e os mais frequentes são náuseas e vômitos. Pode ocorrer neurotoxicidade com concentrações plasmáticas elevadas.

Monobactвmicos

O monobactâmico principal é o **aztreonam** (ver Figura 52.3), que é resistente à maioria das betalactamases. É administrado por injeção e tem meia-vida plasmática de 2 horas. O aztreonam tem um espectro de atividade incomum e é efetivo apenas contra bacilos gram-negativos aeróbios, como as espécies de *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Não tem ação contra microrganismos gram-positivos ou anaeróbios.

Os ***efeitos adversos*** são, de forma geral, semelhantes aos de outros antibióticos betalactâmicos, porém esse agente não apresenta necessariamente reação imunológica cruzada com a penicilina e seus subprodutos e, assim, não provoca, habitualmente, reação alérgica em indivíduos sensíveis à penicilina.

OUTROS ANTIBIYTICOS QUE INIBEM A SHNTESE DO PEPTIDOGLICANO DA PAREDE CELULAR BACTERIANA

Glicopeptнdios

A **vancomicina** é um antibiótico glicopeptídico, e a **teicoplanina** é semelhante, mas de duração mais longa. A vancomicina inibe a síntese de parede celular (ver Capítulo 51, Figura 51.3). É eficaz principalmente contra as bactérias gram-positivas. A vancomicina não é absorvida pelo intestino e é apenas administrada por via oral para o tratamento da infecção GI por *C. difficile*.

O principal uso clínico da vancomicina é o tratamento do *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA). Muitas vezes, é o fármaco de último recurso para essa condição, uma consideração alarmante, uma vez que o *S. aureus* vancomicino-resistente, VRSA, emergiu. É também útil em várias outras infecções graves, incluindo infecções estafilocócicas em pacientes alérgicos a penicilinas e cefalosporinas.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos***. Para uso sistêmico, é administrado por via intravenosa e tem um tempo de meia-vida plasmática de cerca de 8 horas.

Os ***efeitos adversos*** incluem febre, eritemas e flebite no local de infusão. Podem ocorrer ototoxicidade e nefrotoxicidade, e as reações de hipersensibilidade são ocasionalmente observadas.

A **daptomicina** é um lipopeptídio antibacteriano relativamente novo com um espectro de ação semelhante ao da vancomicina. É usado, em combinação com outros fármacos, para o tratamento do MRSA. A **telavancina** (outro lipopeptídio) é também ativo contra o MRSA e tem duração de ação mais longa que a vancomicina.

Polimixinas

Os antibióticos polimixinas compreendem a **polimixina B** e o **colistimetato**. Eles têm propriedades de detergentes catiônicos e rompem a membrana celular bacteriana externa (ver Capítulo 51). Apresentam ação seletiva e rapidamente bactericida nos bacilos gram-negativos, especialmente organismos *Pseudomonas* e coliformes.

> ▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Não são absorvidos no sistema digestório. O uso clínico desses fármacos é limitado pela sua toxicidade e está confinado basicamente à esterilização do intestino e ao tratamento tópico de infecções otológicas, oftálmicas ou cutâneas causadas por microrganismos suscetíveis.
>
> Os ***efeitos adversos*** podem ser sérios e incluem neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

A **fosfomicina** é uma molécula orgânica pequena originalmente encontrada no *Streptomyces*, que bloqueia a síntese de peptidoglicano pela inativação da enzima-chave *Mur A*. Tem um bom espectro de atividade, mas, atualmente, com uso bastante limitado para o tratamento das infecções do trato urinário.

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE AFETAM A SHNTESE DAS PROTEHNAS BACTERIANAS

TETRACICLINAS

As tetraciclinas são antibióticos de amplo espectro. Esse grupo inclui **tetraciclina**, **oxitetraciclina**, **demeclociclina**, **limeciclina**, **doxiciclina**, **minociclina**e **tigeciclina**.

■ Mecanismo de a3ro

Depois de serem absorvidas por microrganismos suscetíveis via transporte ativo, as tetraciclinas atuam inibindo a síntese proteica (ver Capítulo 51; Figura 51.4). As tetraciclinas são bacteriostáticas.

■ Espectro antibacteriano

O espectro de ação antimicrobiana das tetraciclinas é muito amplo e inclui bactérias gram-positivas e gram-negativas, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia* spp., espiroquetas e alguns protozoários (p. ex., ameba). A minociclina também é efetiva contra *N. meningitidis* e tem sido utilizada para eliminar esse microrganimo da nasofaringe de indivíduos portadores. No entanto, a resistência generalizada a esses agentes tem diminuído sua utilidade. A resistência é transmitida principalmente por plasmídios e, como os genes que controlam a resistência às tetraciclinas estão intimamente relacionados com os genes de resistência a outros antibióticos, os microrganismos podem desenvolver simultaneamente resistência a muitos fármacos.

Antibióticos betalactâmicos 

- São bactericidas porque inibem a síntese do peptidoglicano.

Penicilinas

- A primeira escolha em muitas infecções
- **Benzilpenicilina:**
  - Administrada em injeções, meia-vida curta e é destruída pelas betalactamases
  - Espectro: cocos gram-positivos e gram-negativos e algumas bactérias gram-negativas
  - Atualmente, muitos estafilococos são resistentes
- Penicilinas resistentes às betalactamases (p. ex., **flucloxacilina**):
  - Administradas por via oral
  - Espectro: o mesmo da benzilpenicilina
  - Atualmente, muitos estafilococos são resistentes
- Penicilinas de amplo espectro (p. ex., **amoxicilina**):
  - Administradas por via oral; são destruídas pelas betalactamases
  - Espectro: o mesmo da **benzilpenicilina** (embora menos potente); também são ativas nas bactérias gram-negativas
- Penicilinas de espectro ampliado (p. ex., **ticarcilina**):
  - Administradas por via oral; são suscetíveis às betalactamases
  - Espectro: tal como ocorre nas penicilinas de espectro amplo; também são ativas nas pseudômonas
- Efeitos adversos das penicilinas: majoritariamente, hipersensibilidade
- Uma combinação de **ácido clavulânico** e **amoxicilina** ou **ticarcilina** é efetiva em muitos microrganismos produtores de betalactamases.

Cefalosporinas e cefamicinas

- Segunda escolha para muitas infecções
- Os fármacos orais (p. ex., **cefaclor**) são usados nas infecções urinárias

- Fármacos parenterais (p. ex., **cefuroxima**, que é ativa em *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae)
- Efeitos adversos: majoritariamente, hipersensibilidade.

Carbapenêmicos

- **Imipeném** é um antibiótico de amplo espectro
- O imipeném é combinado com a **cilastina**, que previne sua decomposição nos rins.

Monobactâmicos

- **Aztreonam:** é ativo apenas nas bactérias aeróbias gram-negativas e resistente à maioria das betalactamases.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Em geral, as tetraciclinas são administradas por via oral, mas também é possível usar a via parenteral. A minociclina e a doxiciclina são bem absorvidas após administração oral. A absorção da maior parte das outras tetraciclinas é irregular e incompleta, mas é melhorada na ausência de alimentos. Como as tetraciclinas são quelantes de íons metálicos (cálcio, magnésio, ferro e alumínio) que formam compostos não absorvíveis, a absorção é diminuída na presença de leite, alguns antiácidos e preparações com ferro.

Vários agentes antibacterianos queimpedem a síntese da parede ou damembrana celular 

- *Antibióticos glicopeptídicos*. A **vancomicina** é bactericida e atua por meio da inibição da síntese da parede celular. É utilizada por via intravenosa no caso de infecções por estafilococos multirresistentes ou por via oral no caso de colite pseudomembranosa. Os efeitos adversos incluem ototoxicidade e nefrotoxicidade
- *Polimixinas* (p. ex., **colistimetato**). São bactericidas e danificam as membranas celulares bacterianas. São altamente neurotóxicas e nefrotóxicas, e apenas são utilizadas topicamente.

Usos clínicos das tetraciclinas 

- A utilização das tetraciclinas diminuiu devido à resistência generalizada ao fármaco, mas tem voltado a ser empregada, por exemplo, nas infecções respiratórias, uma vez que a resistência tem retrocedido em virtude de sua utilização reduzida. Boa parte dessa classe é microbiologicamente semelhante; a **doxiciclina** é administrada 1 vez/dia e pode ser utilizada em muitos pacientes com deficiência renal. Sua aplicação (por vezes combinada com outros antibióticos) inclui:
  - Infecções causadas por *Rickettsia* e *Chlamydia*, brucelose, antraz e doença de Lyme
  - Como uma segunda escolha útil, por exemplo, em pacientes com alergias, em várias infecções (ver Tabela 52.1), incluindo por *Mycoplasma* e *Leptospira*
  - Infecções do sistema respiratório (exacerbações da bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade) Acne
  - Secreção inapropriada do hormônio antidiurético (p. ex., devido a alguns tumores malignos dos pulmões), causando hiponatremia: a **demeclociclina** inibe a ação desse hormônio de forma completamente distinta de seu efeito antibacteriano (Capítulo 34).

Efeitos adversos.Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios GI causados inicialmente pela irritação direta e, após, pela modificação da flora intestinal. Podem ocorrer deficiência de vitaminas do complexo B e superinfecção. Como as tetraciclinas absorvem Ca^{2+}, são depositadas nos ossos e dentes em crescimento, provocando manchas e, por vezes, hipoplasia dentária e deformidades ósseas. Por esse motivo, não devem ser administradas em crianças, gestantes ou lactantes. Outro efeito nas gestantes é a hepatotoxicidade. Também pode ocorrer

fototoxicidade (sensibilidade à luz solar) principalmente com a demeclociclina. A minociclina pode produzir distúrbios vestibulares (tonturas e náuseas). Doses elevadas de tetraciclinas podem reduzir a síntese proteica nas células do hospedeiro, um efeito antianabólico que, eventualmente, resulta em lesão renal. O tratamento prolongado pode provocar distúrbios da medula óssea.

CLORANFENICOL

O **cloranfenicol** foi originalmente isolado de culturas de *Streptomyces*. O cloranfenicol inibe a síntese das proteínas bacterianas ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano (ver Capítulo 51; Figura 51.4).

Usos clínicos do cloranfenicol 

- O uso sistêmico deve ser reservado a infecções graves, em que o benefício do fármaco se sobreponha à sua toxicidade hematológica incomum, mas grave. Tais usos podem incluir:
  - Infecções causadas por *Haemophilus influenzae* resistente a outros fármacos
  - *Meningite* em pacientes nos quais a penicilina não pode ser utilizada
  - *Febre tifoide*, embora **ciprofloxacino** ou **amoxicilina** e **cotrimoxazol** sejam igualmente eficazes e menos tóxicos
- A utilização tópica é igualmente segura e eficaz nas conjuntivites bacterianas.

■ Espectro antibacteriano

O cloranfenicol tem amplo espectro de ação antimicrobiana e é ativo contra microrganismos gram-negativos, gram-positivos e *Rickettsiae*. É um bacteriostático para a maioria dos microrganismos, mas elimina *H. influenzae*. A forma de resistência, provocada por uma *cloranfenicol acetiltransferase*, é mediada por plasmídios.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Administrado por via oral, o cloranfenicol é absorvido rápida e completamente, alcançando concentração máxima no plasma após 2 horas. Também pode ser administrado por via parenteral. O fármaco apresenta ampla distribuição nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR; a meia-vida é de aproximadamente 2 horas. Cerca de 10% do cloranfenicol é excretado, inalterado, pela urina, e o restante é inativado no fígado.

Efeitos adversos. O principal efeito adverso do cloranfenicol é a depressão medular grave idiossincrática, que resulta em *pancitopenia* (diminuição global dos elementos celulares do sangue) – um efeito que, embora raro, pode ocorrer mesmo com dosagens baixas em alguns pacientes. O cloranfenicol deve ser utilizado com muito cuidado em recém-nascidos, com o monitoramento das concentrações no plasma, uma vez que a inativação ou excreção inadequadas do fármaco podem resultar na "síndrome do bebê cinzento" – vômitos, diarreia, flacidez, baixa temperatura e cor acinzentada –, resultando em uma taxa de 40% de mortalidade. Podem surgir reações de hipersensibilidade, bem como distúrbios GI, na sequência da alteração da flora microbiana intestinal.

AMINOGLICOSHDIOS

Os aminoglicosídios são um grupo de antibióticos com uma estrutura química complexa; são semelhantes entre si na atividade antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade. Os agentes principais são **gentamicina**, **estreptomicina**, **amicacina**, **tobramicina** e **neomicina**.

■ Mecanismo de aзro

Os aminoglicosídios inibem a síntese das proteínas bacterianas (ver Capítulo 51). Existem vários locais de ação. A penetração através da membrana celular da bactéria depende parcialmente do transporte ativo, dependente de

oxigênio, por um sistema transportador de poliaminas (que, por acaso, é bloqueado pelo cloranfenicol), e tem ação mínima contra microrganismos anaeróbios. O efeito dos aminoglicosídios é bactericida, sendo realçado por agentes que interferem na síntese da parede celular (p. ex., penicilinas).

■ Resistκncia

A resistência aos aminoglicosídios vem se tornando um problema. A resistência ocorre por intermédio de vários mecanismos diferentes, e o mais importante é a inativação por enzimas microbianas, das quais se conhecem nove ou mais. A amicacina foi considerada um substrato fraco para essas enzimas, mas alguns microrganismos também podem inativar esse agente. A resistência como resultado da falta de penetração pode ser compensada pelo uso concomitante de penicilina e/ou vancomicina, à custa do risco de aumento de efeitos adversos graves.

Tabela 52.1 **Algumas bactérias patogênicas clinicamente significativas.**

Gênero	Morfologia	Espécie	Doença
Gram-negativo			
Bordetella	Cocos	*B. pertussis*	Coqueluche
Brucella	Coco-bacilos	*B. abortus*	Brucelose (bovinos e humanos)
Campylobacter	Espirilos	*C. jejuni*	Intoxicação alimentar
Escherichia	Bacilos	*E. coli*	Septicemia, infecções de feridas, ITU
Haemophilus	Bacilos	*H. influenzae*	Infecção aguda do sistema respiratório, meningite
Helicobacter	Bacilo móvel	*H. pylori*	Úlcera péptica, câncer gástrico

Klebsiella	Bacilos encapsulados	*K. pneumoniae*	Pneumonia, septicemia
Legionella	Bacilos flagelados	*L. pneumophila*	Doença do legionário
Neisseria	Diplococos	*N. gonorrhoeae*	Gonorreia
Pseudomonas	Bacilos flagelados	*P. aeruginosa*	Septicemia, infecções respiratórias, ITU
Rickettsia	Coco filamentoso	Várias espécies	Infecções transmitidas por carrapatos e insetos
Salmonella	Bacilos móveis	*S. typhimurium*	Intoxicação alimentar
Shigella	Bacilos	*S. dysenteriae*	Disenteria bacilar
Yersinia	Bacilos	*Y. pestis*	Peste bubônica
Vibrio	Bacilos flagelados	*V. cholerae*	Cólera
Gram-positivo			
Bacillus	Bacilos em cadeia	*B. anthrax*	Antraz
Clostridium	Bacilos	*C. tetani*	Tétano
Corynebacterium	Bacilo	*C. diphtheriae*	Difteria
Mycobacterium	Bacilos	*M. tuberculosis*	Tuberculose
		M. leprae	Hanseníase
Staphylococcus	Cocos em cacho	*S. aureus*	Infecções de feridas, furúnculos, septicemia
Streptococcus	Diplococos	*S. pneumoniae*	Pneumonia, meningite
	Cocos em cadeia	*S. pyogenes*	Escarlatina, febre reumática, celulite
Outros			

Chlamydia	Gram "não definido"	*C. trachomatis*	Doenças oftalmológicas, infertilidade
Treponema	Bacilo espiralado flagelado	*T. pallidum*	Sífilis

ITU, infecção do trato urinário.

■ Espectro antibacteriano

Os aminoglicosídios mostram-se efetivos contra muitos microrganismos gram-negativos e alguns gram-positivos. São amplamente utilizados contra microrganismos entéricos gram-negativos e septicemia. Podem ser combinados com uma penicilina nas infecções causadas por estreptococos, por *Listeria* spp. e *P. aeruginosa* (Tabela 52.1). A gentamicina é o aminoglicosídio mais utilizado, embora a tobramicina seja a eleita em caso de infecções por *P. aeruginosa*. A amicacina tem um espectro antimicrobiano mais amplo e pode ser eficaz em infecções por microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Devido à sua carga positiva, os aminoglicosídios são altamente polarizados. Não são absorvidos pelo trato gastrintestinal e, em geral, são administrados por via intramuscular ou intravenosa. Os aminoglicosídios atravessam a placenta, mas não a barreira hematencefálica, embora seja possível atingir elevadas concentrações nos líquidos articulares e pleurais. A meia-vida plasmática é de 2 a 3 horas. A eliminação ocorre totalmente por meio de filtração glomerular nos rins, sendo que 50 a 60% da dose é excretada inalterada após 24 horas. Se a função renal estiver comprometida, a acumulação ocorre rapidamente, resultando em aumento desses efeitos tóxicos (p. ex., ototoxicidade e nefrotoxicidade), os quais estão relacionados com a dosagem.

Tabela 52.2 Resumo de antibacterianos e seus mecanismos de ação. (*Continuação*)

Família	Exemplos	Microrganismo-alvo típico	Alvo celular
Sulfonamidas	Sulfadiazina, sulfametoxazol (usado em conjunto com a trimetoprima)	*T. gondii, P. jirovecii*	Síntese ou ação bacteriana do folato. Geralmente bacteriostáticas
Betalactâmicos	**PENICILINAS** Benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina	Em geral, principalmente espécies de gram-positivos; algumas espécies de gram-negativos	Síntese do peptidoglicano/membrana ou parede celular bacteriana Geralmente bactericidas
	Penicilinas resistentes às penicilinases Flucloxacilina, temocilina	Usadas para infecções estafilocócicas	
	Penicilinas de amplo espectro Amoxicilina, ampicilina	Um amplo espectro de espécies de gram-positivos e gram-negativos	
	Penicilinas ativas contra Pseudomonas Piperacilina, ticarcilina (usadas com inibidores das betalactamases)	Algumas espécies de gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa*	
	MECILINAM Pivmecilinam	Principalmente espécies de gram-negativos	
	CEFALOSPORINAS Cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefradina,	Amplo espectro de atividade contra espécies de gram-	

	ceftarolina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima	negativos de gram-positivos	
	CARBAPENÊMICOS Ertapeném, imipeném, meropeném	Muitas espécies de gram-negativos e positivos. Alguns anaeróbios	
	MONOBACTÂMICOS Aztreonam	Aeróbios gram-negativos	
Glicopeptídios	Vancomicina, teicoplanina, telavancina, daptomicina (na verdade um lipopeptídio)	Muitas espécies de gram-positivos. Incluindo MRSA	
Ácidos fosfônicos	Fosfomicina	Muitas espécies de gram-positivos e gram-negativos. Tratamento da ITU	
Polimixinas	Colistimetato, polimixina B	Espécies de gram-negativos	Estrutura da membrana celular externa da bactéria
Tetraciclinas	Demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina	Atividade de amplo espectro contra espécies de gram-negativos e gram-positivos	Síntese proteica das bactérias (múltiplos mecanismos inibidos incluindo iniciação, transpeptidação e translocação; ver texto). Geralmente bacteriostáticos
Aminoglicosídios	Amicacina, gentamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina	Muitas espécies de gram-negativos, algumas espécies de gram-positivos	
Macrolídios	Azitromicina, claritromicina,	Semelhante à penicilina	

	eritromicina, telitromicina		
Oxazolidinonas	Linezolida	Espécies de gram-positivos, incluindo MRSA	
Lincosamidas	Clindamicina	Espécies de gram-positivos. Muitos anaeróbios	
Anfenicóis	Cloranfenicol	Atividade de amplo espectro contra espécies de gram-negativos e gram-positivos	
Estreptograminas	Quinupristina, dalfopristina	Espécies de gram-positivos	
Esteroides	Ácido fusídico	Espectro estreito. Espécies de gram-positivos	
Quinolonas	Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino	Espécies de gram-negativos e gram-positivos	Síntese, estrutura ou replicação do DNA bacteriano. Geralmente bacteriostáticos
Macrocíclicos	Fidaxomicina	Usada para tratar *Clostridium difficile*	
Ansamicinas	Rifaximina	Diarreia do viajante	
Nitroimidazóis	Metronidazol e tinidazol	Tratamento do *C. difficile e outras infecções*	
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	ITU por gram-	

		negativos	
Antimicobacterianos	Bedaquilina, capreomicina, clofazimina, ciclosserina, delamanida, dapsona, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina[a]	Mais usados apenas para infecções micobacterianas	Vários mecanismos não relacionados (ver texto)
Outros	Metenamina	ITU por gram-negativos	Profármaco do formaldeído (bacteriostático)

Misturas de fármacos (p. ex., cofluampicil – flucloxacilina com ampicilina) não são mostradas. [a]Estes fármacos são frequentemente usados em combinação. *MRSA*, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes; *ITU*, infecção do trato urinário.

Efeitos adversos.Podem ocorrer efeitos tóxicos graves e relacionados com a dosagem, à medida que o tratamento for avançando. Os maiores riscos são ototoxicidade e nefrotoxicidade.

A ototoxicidade envolve lesões progressivas, e até mesmo destruição, das células sensoriais na cóclea e no órgão vestibular do ouvido. Os resultados, normalmente irreversíveis, podem incluir vertigens, ataxia e perda de equilíbrio no caso de lesões vestibulares, e distúrbios auditivos ou surdez no caso de lesões na cóclea. Qualquer aminoglicosídio pode produzir ambos os tipos de efeitos, porém é mais provável que a estreptomicina e a gentamicina interfiram na função vestibular e que a neomicina e a amicacina afetem majoritariamente a audição. A ototoxicidade é potencializada pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos (p. ex., diuréticos de alça; ver Capítulo 30), e a

suscetibilidade é geneticamente determinada por meio do DNA mitocondrial (ver Capítulo 12).

A nefrotoxicidade consiste em lesões nos túbulos renais, e pode ser necessária a realização de diálise, embora a função geralmente se recupere caso a administração seja suspensa assim que a toxicidade renal for detectada. É mais provável que a nefroxicidade ocorra em pacientes com doenças renais preexistentes ou em condições em que o volume de urina esteja diminuído e o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos aumente o risco (p. ex., cefalosporinas de primeira geração, vancomicina). Uma vez que a eliminação ocorre praticamente por via renal, essa ação nefrotóxica pode comprometer a própria excreção e, assim, desenvolver-se um ciclo vicioso. As concentrações no plasma devem ser regularmente monitoradas e a dose ajustada em conformidade.

Uma reação rara, porém grave e tóxica, é a paralisia causada por bloqueio neuromuscular. Em geral, essa reação só ocorre se os agentes forem administrados simultaneamente com agentes bloqueadores neuromusculares. Resulta da inibição da recaptação do Ca^{2+} necessário para a liberação de acetilcolina (ver Capítulo 14).

MACROLHDIOS

O termo *macrolídio* está relacionado com a estrutura – um anel de lactona ao qual se ligam um ou mais açúcares aminados. Os macrolídios principais e os antibióticos relacionados são **eritromicina**, **claritromicina** e **azitromicina**. A **telitromicina** tem pouca utilidade.

■ Mecanismo de a3ro

Os macrolídios inibem a síntese das proteínas bacterianas por meio do efeito na translocação ribossômica (ver Capítulo 51; Figura 51.4). Os fármacos ligam-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano tais como o

cloranfenicol e a **clindamicina**; qualquer um desses fármacos pode competir se administrados ao mesmo tempo.

■ Espectro antimicrobiano

O espectro antimicrobiano da eritromicina é muito semelhante ao da penicilina e é uma alternativa segura e eficiente para pacientes sensíveis à penicilina. A eritromicina é efetiva contra bactérias e espiroquetas gram-positivos, mas não contra microrganismos gram-negativos, exceto no caso de *N. gonorrhoeae* e, em menor escala, *H. influenzae*. São também suscetíveis *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. e alguns microrganismos clamidiais (ver Tabela 52.1). Pode ocorrer resistência, resultante da alteração controlada por plasmídios do local de ligação da eritromicina no ribossomo bacteriano (ver Capítulo 51; Figura 51.4).

A azitromicina é menos ativa que a eritromicina contra bactérias gram-positivas, porém é consideravelmente mais eficaz contra *H. influenzae*, e pode ser mais ativa contra *Legionella*. Pode ser utilizada para tratar *Toxoplasma gondii*, uma vez que elimina os cistos. A claritromicina é tão ativa quanto a eritromicina contra *H. influenzae*, e seu metabólito é duas vezes mais ativo. Também é eficaz contra *Mycobacterium avium-intracellulare* (que pode infectar pacientes imunologicamente comprometidos e pacientes idosos com doenças crônicas dos pulmões) e útil no tratamento de hanseníase e contra *Helicobacter pylori* (ver Capítulo 31). Esses macrolídios são ambos eficazes na *doença de Lyme*.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Os macrolídios são administrados por via oral ou parenteral, embora as injeções intravenosas possam provocar tromboflebites locais. Difundem-se rapidamente na maioria dos tecidos, mas não atravessam a barreira hematencefálica, havendo fraca penetração no líquido sinovial. A meia-vida plasmática da eritromicina é de cerca de 90 minutos; a da claritromicina é três vezes mais longa; e a da azitromicina é 8 a 16 vezes maior. Os macrolídios entram e, de fato, estão concentrados nos fagócitos – as concentrações de azitromicina nos lisossomos dos fagócitos podem ser superiores

em 40 vezes às apresentadas no sangue – e podem aumentar a eliminação intracelular das bactérias pelos fagócitos.

A eritromicina é parcialmente inativada no fígado; a azitromicina é mais resistente à inativação, enquanto a claritromicina é convertida em um metabólito ativo. A inibição do sistema do citocromo P450 por esses agentes pode afetar a biodisponibilidade de outros fármacos, conduzindo a interações clinicamente importantes, como, por exemplo, com a teofilina (ver Capítulo 12). A principal via de eliminação é por meio da bile.

Efeitos adversos. Os distúrbios GI são comuns e desagradáveis, mas não são graves. Com o uso da eritromicina, também foram relatados: reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas e febre, distúrbios temporários de audição e, raramente, em tratamentos superiores a 2 semanas, icterícia colestática. Podem ocorrer infecções esporádicas do sistema digestório ou da vagina.

OXAZOLIDINONAS

Originalmente aclamadas como "a primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a chegar ao mercado em várias décadas" (Zurenko *et al.*, 2001), as oxazolidinonas inibem a síntese proteica bacteriana por um novo mecanismo: inibição da ligação do *N*-formilmetionil-tRNA ao ribossomo 70S. A **linezolida** é o primeiro membro desta nova família de antibióticos a ser introduzido. É ativa contra uma grande variedade de bactérias gram-positivas e é particularmente útil para o tratamento das bactérias resistentes a fármacos como MRSA, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e enterococos resistentes à vancomicina. O fármaco também é eficaz contra alguns anaeróbios, como o *C. difficile*. Os organismos gram-negativos mais comuns não são suscetíveis ao fármaco. A linezodila pode ser usada para tratar pneumonia, septicemia e infecções da pele e tecidos moles. Seu uso está restrito a infecções bacterianas graves em

que outros antibióticos falharam, e até agora houve poucos registros de resistência.

▼ Os ***efeitos adversos*** incluem trombocitopenia, diarreia, náuseas e, raramente, eritema e tonturas. A linezolida é um inibidor não seletivo da monoamina oxidase, e precauções apropriadas devem ser observadas (ver Capítulo 48).

БCIDO FUSHDICO

O ácido fusídico é um antibiótico esteroide de espectro estreito ativo principalmente contra bactérias gram-positivas. Atua por meio da inibição da síntese proteica bacteriana (ver Capítulo 51, Figura 51.4), mas a resistência surge com frequência se for usado como agente isolado. É usado em combinação com outros agentes antiestafilocócicos na sepse estafilocócica, e é administrado topicamente para infecções estafilocócicas (p. ex., gotas oftálmicas ou creme).

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Tal como o sal de sódio, o fármaco é bem absorvido pelo intestino e é amplamente distribuído pelos tecidos. Alguns são excretados na bile e outros são metabolizados.

Os ***efeitos indesejados*** como distúrbios GI são relativamente comuns. Podem ocorrer erupções cutâneas e icterícia. A resistência ocorre se for usado de forma sistêmica como agente isolado; portanto, é sempre combinado com outros fármacos antibacterianos quando usado de forma sistêmica.

ESTREPTOGRAMINAS

A **quinupristina** e a **dalfopristina** são peptídios cíclicos que inibem a síntese proteica bacteriana por meio da ligação da subunidade 50S do ribossomo bacteriano. A dalfopristina altera a estrutura do ribossomo de modo a promover a ligação da quinupristina. Individualmente, elas exibem apenas atividade bacteriostática muito modesta, mas combinadas como uma injeção intravenosa, são ativas contra muitas bactérias gram-positivas. A

combinação é usada para tratar infecções graves, normalmente quando mais nenhum antibacteriano é adequado. Por exemplo, a combinação é eficaz contra MRSA e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Elas não são atualmente usadas no Reino Unido.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** Ambos os fármacos são submetidos a um extenso metabolismo hepático de primeira passagem e, portanto, devem ser administrados por infusão intravenosa. A meia-vida de cada composto é de 1 a 2 horas.

Os ***efeitos adversos*** incluem inflamação e dor no local de infusão, artralgia, mialgia e náuseas, vômitos e diarreia. Até o momento, a resistência a quinupristina e dalfopristina não parece ser um grande problema.

CLINDAMICINA

A lincosamida clindamicina é ativa contra cocos gram-positivos, incluindo muitos estafilococos penicilino-resistentes e bactérias anaeróbias como a *Bacteroides* spp. Atua da mesma forma que os macrolídios e o cloranfenicol (ver Capítulo 51, Figura 51.4). Além do seu uso nas infecções causadas por organismos do gênero *Bacteroides*, é usada para tratar infecções estafilocócicas de ossos e articulações. Também é administrada topicamente, na forma de gotas oftálmicas, para a conjuntivite estafilocócica e como fármaco antiprotozoário (ver Capítulo 55).

Agentes microbianos que alteram a síntese proteica bacteriana 

- *Tetraciclinas* (p. ex., **minociclina**). São antibióticos de amplo espectro, ativos por via oral, bacteriostáticos. A resistência tem aumentado. Os distúrbios GI são comuns. Também alteram o cálcio e depositam-se nos ossos em crescimento. Estão contraindicados em crianças e gestantes
- ***Cloranfenicol***. Trata-se de um antibiótico de amplo espectro ativo por via oral e bacteriostático. São possíveis os efeitos adversos graves, incluindo insuficiência da medula óssea e "síndrome do bebê cinzento". Deve ser reservado a infecções potencialmente fatais
- *Aminoglicosídios* (p. ex., **gentamicina**). Estes são administrados por injeção. São antibióticos de amplo espectro e bactericidas (embora pouco ativos nos anaeróbios, estreptococos e pneumococos). A resistência tem aumentado. Os principais efeitos adversos estão relacionados com nefrotoxicidade e ototoxicidade dependente da dosagem. Também devem ser vigiados os níveis séricos (**estreptomicina** é um antituberculoso aminoglicosídio)
- *Macrolídios* (p. ex., **eritromicina**). Podem ser administrados por via oral e parenteral. São bactericidas/bacteriostáticos. O espectro antibacteriano é o mesmo da penicilina. A **eritromicina** pode causar icterícia. Os novos agentes são **claritromicina** e **azitromicina**
- *Lincosamidas* (p. ex., **clindamicina**). Podem ser administradas por via oral e parenteral. Podem causar colite pseudomembranosa
- *Estreptograminas* (p. ex., **quinupristina/dalfopristina**). Podem ser administradas em combinação, por meio de injeção. São consideravelmente menos ativas quando administradas em separado. São ativas em várias espécies de bactérias resistentes aos fármacos
- ***Ácido fusídico***. Trata-se de um antibiótico de pequeno espectro que atua por meio da inibição da síntese proteica. Penetra nos ossos. Os efeitos adversos incluem distúrbios GI

- ***Linezolida***. Administrada por via oral ou injeção intravenosa. É ativa em várias espécies de bactérias resistentes a fármacos.

Usos clínicos das fluoroquinolonas 

- *Infecções do trato urinário* complicadas (**norfloxacino**, **ofloxacino**)
- Infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística
- Otite externa invasiva ("otite maligna") provocada por *P. aeruginosa*
- Osteomilite crônica por bacilos gram-negativos
- Erradicação da *Salmonella typhi* nos portadores
- *Gonorreia* (**norfloxacino**, **ofloxacino**)
- *Prostatite* bacteriana (**norfloxacino**)
- *Cervicite* (**ofloxacino**)
- *Antraz*.

▼ Os ***efeitos adversos*** consistem principalmente em distúrbios GI, desde diarreia desconfortável até colite pseudomembranosa potencialmente fatal, causada por um *C. difficile* formador de toxina.[6]

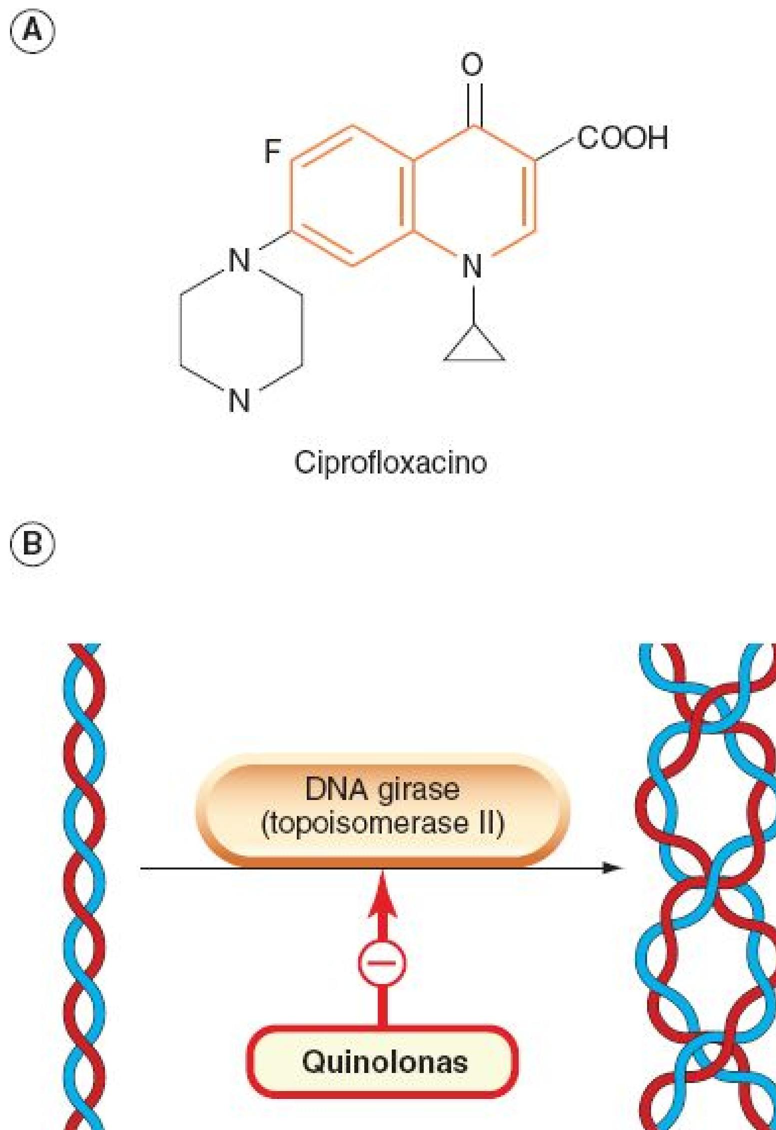


Figura 52.4 **Diagrama simplificado do mecanismo de ação das fluoroquinolonas. A.** Exemplo de uma quinolona (a molécula de quinolona é apresentada em *laranja*). **B.** Diagrama esquemático (*à esquerda*) da dupla hélice e (*à direita*) da superespiral (ver também Figura 51.6). Em linhas gerais, DNA girase separa o superespiralamento positivo provocado pelo RNA (não apresentado) e introduz uma superespiral negativa.

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE AFETAM A TOPOISOMERASE

QUINOLONAS

As quinolonas incluem agentes de amplo espectro, como **ciprofloxacino**, **levofloxacino**, **ofloxacino**, **norfloxacino** e **moxifloxacino,** bem como **ácido nalidíxico**, um fármaco de espectro estreito utilizado nas infecções urinárias. A maioria é fluorada (fluoroquinolonas). Esses agentes inibem a topoisomerase II (uma DNA girase bacteriana), a enzima que produz a super-helicoidização negativa do DNA e que possibilita, desse modo, a transcrição ou replicação (Figura 52.4).

■ Espectro antibacteriano e uso clнnico

Deste grupo, o ciprofloxacino é o mais utilizado. Tem amplo espectro antibiótico efetivo, tanto contra microrganismos gram-positivos quanto contra os gram-negativos, incluindo Enterobacteriaceae (bacilos gram-negativos entéricos), muitos microrganismos resistentes à penicilina, cefalosporinas e aminoglicosídios e também contra *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinases, *Campylobacter* spp. e pseudômonas. No caso dos microrganismos gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são apenas inibidos de forma fraca, havendo grande incidência de resistência aos estafilococos. Ciprofloxacino deve ser evitado nas infecções por MRSA. Clinicamente, as fluoroquinolonas são mais aconselhadas no caso de infecções por bacilos e cocos gram-negativos aeróbios.[7] Já surgiram espécies resistentes de *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** As fluoroquinolonas são bem absorvidas após administração oral. Os fármacos acumulam-se em vários tecidos, principalmente em rins, próstata e pulmões. Todas as quinolonas estão concentradas em fagócitos; a maioria não atravessa a barreira hematencefálica, mas o ofloxacino consegue atravessá-la. Os antiácidos de alumínio e magnésio interferem na absorção das quinolonas. A eliminação de ciprofloxacino e norfloxacino é parcialmente feita via metabolismo hepático pelas enzimas P450 (as quais podem inibir e, assim, provocar interações com outros fármacos) e parcialmente via excreção renal. O ofloxacino é excretado na urina.

Efeitos adversos.Nos hospitais, podem surgir infecções por *C. difficile*, mas, além disso, os efeitos adversos são pouco frequentes, normalmente leves e reversíveis. As manifestações mais frequentes são distúrbios GI e erupções cutâneas. Além de artropatia em pacientes jovens, também foram observados sintomas do sistema nervoso central (SNC) – cefaleia e tonturas – e, com menos frequência, convulsões associadas a patologias do SNC ou ao uso prolongado de **teofilina** ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver Capítulo 27).

Existe uma interação clinicamente importante entre ciprofloxacino e teofilina (via inibição das enzimas P450), que pode provocar toxicidade devido à teofilina em pacientes asmáticos tratados com fluoroquinolonas. Esse tópico é abordado em mais detalhes no Capítulo 29. O moxifloxacino prolonga o intervalo QT do eletrocardiograma e é amplamente utilizado de acordo com as indicações da Food and Drug Administration (FDA), como forma de controle positivo nos estudos realizados em voluntários saudáveis que avaliam os possíveis efeitos dos novos fármacos sobre a repolarização cardíaca.

Agentes antimicrobianos que alteram a DNA topoisomerase II 

- As quinolonas interferem no superespiralamento do DNA
- O **ciprofloxacino**tem um espectro antibacteriano amplo, sendo especialmente ativo em microrganismos coliformes entéricos gram-negativos, incluindo muitos microrganismos resistentes a penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídios; também é efetivo contra *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinases, várias espécies de *Campylobacter* e *Pseudomonas*. Há uma grande incidência de resistência dos estafilococos
- Os efeitos adversos incluem alterações do sistema digestório. Reações de hipersensibilidade e, raramente, distúrbios do SNC.

OUTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS

A **fidaxomicina** é um fármaco relativamente novo que foi originalmente descoberto nos actinomicetos. Inibe a RNA polimerase bacteriana. Não é usada para tratar infecções sistêmicas porque é má absorvida no intestino, mas desempenha um papel no tratamento das infecções por *C. difficile*.

Metronidazol

O **metronidazol** foi apresentado como um agente antiprotozoário (ver Capítulo 55), mas também é ativo nas bactérias anaeróbias como *Bacteroides*, *Clostridium* spp. e alguns estreptococos. É eficaz na terapia da colite pseudomembranosa e importante no tratamento de infecções anaeróbias graves (p. ex., septicemia provocada por doenças intestinais). Tem ação semelhante à do dissulfiram (ver Capítulo 50), portanto, os pacientes devem evitar bebidas alcoólicas enquanto estiverem sendo tratados com metronidazol.

Nitrofurantoнna

A **nitrofurantoína** é um composto ativo contra vários microrganismos gram-positivos e gram-negativos. O desenvolvimento da resistência em microrganismos suscetíveis é raro e não existe resistência cruzada. É provável que seu mecanismo de ação esteja relacionado com sua capacidade de danificar o DNA bacteriano. A **metenamina** tem aplicação clínica semelhante à da nitrofurantoína e apresenta alguns efeitos adversos similares. Exerce os seus efeitos após conversão lenta (em urina ácida) a formaldeído.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A nitrofurantoína é administrada por via oral e rapidamente absorvida pelo sistema digestório e também rapidamente excretada pelos rins. Está limitada ao tratamento das infecções urinárias.

Efeitos adversos. Os distúrbios GI são relativamente comuns, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade da pele e da medula óssea (p. ex., leucopenia). Também foram relatadas hepatotoxicidade e neuropatia periférica.

AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS

As principais infecções micobacterianas nos seres humanos são tuberculose (TB) e hanseníase, infecções crônicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, respectivamente. Outras infecções são causadas por *M. avium-intracellulare* (na verdade, dois microrganismos), que podem atingir alguns pacientes com AIDS. Um problema específico com as micobactérias é que podem sobreviver nos macrófagos após a fagocitose, a não ser que essas células sejam "ativadas" por citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 (ver Capítulos 7 e 19). Os fármacos nesta seção são geralmente considerados em separado, uma vez que alguns deles são específicos para micobactérias ou usados apenas para tratar essas infecções por outras razões.

FБRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR TUBERCULOSE

Durante séculos, a TB foi uma doença fatal, mas a introdução da **estreptomicina** no fim dos anos 1940, seguida da **isoniazida** e, nos anos

1960, da **rifampicina** e do **etambutol** revolucionou o tratamento, e a TB chegou a ser vista como uma doença de tratamento fácil. Infelizmente, já não o é. As espécies com maior virulência ou com resistência a vários fármacos são agora comuns (Bloom e Small, 1998), e a TB atualmente provoca mais mortes do que qualquer outro agente isolado, embora as taxas de infecção estejam decaindo lentamente. Foi estimado que um terço da população mundial (2 bilhões de pessoas) seja portadora *de Mycobacterium tuberculosis*; desse total, 10% irão desenvolver a doença a certa altura de sua vida. Em 2015, a OMS estimou que 10,4 milhões de pessoas (incluindo 1 milhão de crianças) contraíram a doença e cerca de 1,8 milhão morreu como resultado da infecção. De forma alarmante, quase meio milhão de pessoas desenvolveu TB multidrogarresistente (MDR). Os países mais pobres da África e da Ásia carregam o fardo da doença, em parte devido a uma sinergia sinistra entre as micobactérias (p. ex., *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*) e o HIV. As infecções com este último aumentam o risco de contrair a doença em 20 a 30 vezes, e cerca de 25% das mortes associadas a HIV são causadas por TB.

Os tratamentos são liderados pelos fármacos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, **rifabutina**, etambutol e **pirazinamida**. Os fármacos de segunda linha incluem **capreomicina**, **ciclosserina**, estreptomicina (raramente usada no Reino Unido), **claritromicina** e ciprofloxacino. Esses são utilizados para tratar infecções provavelmente resistentes aos fármacos de primeira linha ou quando os agentes de primeira linha não podem ser usados devido a efeitos adversos. Dois novos fármacos, **bedaquilina** e **delamanida**, foram recentemente introduzidos para uso em casos de TB multirresistente, normalmente em conjunto com outros agentes.

Para diminuir a probabilidade de surgimento de microrganismos resistentes, é geralmente obrigatório o tratamento combinado de fármacos, o qual costuma envolver:

- Fase inicial (cerca de 2 meses) com uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (mais etambutol, no caso de suspeita de se tratar de um microrganismo resistente)
- Segunda fase (cerca de 4 meses) de tratamento com isoniazida e rifampicina. São necessários tratamentos mais prolongados em

pacientes com meningite, problemas nas articulações, ósseos ou infecção resistente.

Isoniazida

A atividade antibacteriana da isoniazida está limitada às micobactérias. Ela interrompe o crescimento dos microrganismos em repouso (*i. e.*, bacteriostáticos), mas também pode eliminar as bactérias que se dividem. A isoniazida penetra livremente nas células dos mamíferos e, por isso, revela-se eficaz contra microrganismos intracelulares. A isoniazida é um profármaco que deve ser ativado pelas enzimas bacterianas antes de poder exercer sua atividade inibitória na síntese dos *ácidos micólicos*, constituintes importantes da parede celular específica das micobactérias. Pode ocorrer resistência ao fármaco, pela penetração reduzida na micobactéria, mas não se verifica resistência cruzada com outros fármacos tuberculostáticos.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A isoniazida é rapidamente absorvida pelo sistema digestório e apresenta ampla distribuição nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR. Um ponto importante é a boa penetração nas lesões tuberculosas "caseosas" (*i. e.*, nas lesões necróticas com consistência tipo queijo). O metabolismo, que envolve acetilação, depende de fatores genéticos que determinam se uma pessoa é um acetilador lento ou rápido do fármaco (ver Capítulo 12); os inativadores lentos apresentam uma resposta terapêutica melhor. A meia-vida nos inativadores lentos é de 3 horas, e de 1 hora nos inativadores rápidos. A isoniazida é excretada na urina – uma parte inalterada e outra sob a forma acetilada ou outra forma inativa.

Os ***efeitos adversos*** dependem da dosagem e ocorrem em cerca de 5% dos pacientes, sendo o mais comum as reações alérgicas cutâneas. Foram relatados outros efeitos adversos, incluindo febre, hepatoxicidade, alterações hematológicas, artroses e vasculite. Efeitos adversos que envolvem o sistema nervoso central ou periférico resultam, majoritariamente, da deficiência

em piridoxina e são comuns em pacientes subnutridos, a menos que evitado por suplementação desta vitamina. A isoniazida pode causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e diminui o metabolismo de antiepilépticos como **fenitoína**, **etossuximida** e **carbamazepina**, resultando em aumento da concentração no plasma e toxicidade desses fármacos.

Rifampicina

A **rifampicina** (também denominada, em alguns países, **rifampina**) atua via ligação e inibição de RNA polimerase DNA-dependente nas células procarióticas, mas não nas eucaróticas (ver Capítulo 51). Trata-se de um dos antituberculosos conhecidos mais ativos e também é ativo contra hanseníase e grande parte das bactérias gram-positivas, bem como em muitas espécies gram-negativas. Penetra nas células fagocitárias e elimina os bacilos intracelulares da tuberculose. A resistência pode desenvolver-se rapidamente em um processo único em que uma mutação cromossômica modifica o alvo na RNA polimerase DNA-dependente (ver Capítulo 51).

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A rifampicina é administrada por via oral e exibe boa distribuição nos tecidos e líquidos corporais (incluindo o LCR), conferindo uma tonalidade laranja a saliva, expectoração, lágrimas e suor. É parcialmente excretada na urina e parcialmente na bile, parte da qual entra no ciclo êntero-hepático. O metabólito retém a atividade antibacteriana, mas é mal absorvido pelo sistema digestório. A meia-vida é de 1 a 5 horas e torna-se inferior durante o tratamento devido à indução de enzimas microssômicas hepáticas.

Os ***efeitos adversos*** são relativamente pouco frequentes. Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e distúrbios GI. Foram relatados danos no fígado acompanhados por icterícia, que, em uma proporção muito pequena de pacientes, revelaram-se fatais; a função hepática deve ser avaliada antes de iniciar o

tratamento. A rifampicina acelera o metabolismo dos hepatócitos (ver Capítulo 11), aumentando a degradação de varfarina, glicocorticoides, analgésicos narcóticos, hipoglicemiantes orais, **dapsona** e estrógenos (daí ser desaconselhado o uso de contraceptivos orais).

Etambutol

O etambutol afeta apenas as micobactérias. É captado por estas e exerce efeito bacteriostático 24 horas após, provavelmente pela inibição da síntese micobacteriana da parede celular. A resistência surge rapidamente se for utilizado de forma isolada.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** O etambutol é administrado por via oral e é bem absorvido; pode atingir concentrações terapêuticas no LCR, no caso da meningite tuberculosa. No sangue, é captado pelos eritrócitos e liberado lentamente. O etambutol é parcialmente metabolizado e excretado na urina.

Os ***efeitos adversos*** são pouco comuns, e o mais significativo é a neurite óptica, relacionada com a dosagem; há maior probabilidade no caso de função hepática diminuída. Isso resulta em distúrbios visuais que se manifestam inicialmente por alteração das cores, em particular do vermelho e do verde, ocorrendo decréscimo progressivo da acuidade visual. Aconselha-se a vigilância da visão das cores antes e durante os tratamentos prolongados.

Pirazinamida

A pirazinamida é inativa em pH neutro, mas turbeculostática em pH ácido. É eficaz contra os microrganismos intracelulares nos macrófagos porque, após a fagocitose, os microrganismos ficam contidos em fagolisossomos, em que o pH é baixo. O fármaco provavelmente inibe a síntese de ácidos graxos. A resistência desenvolve-se rapidamente, mas a resistência cruzada não ocorre com isoniazida.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** O fármaco é bem absorvido após administração oral e é distribuído por todo o corpo, penetrando nas meninges. É excretado pelos rins, principalmente por filtração glomerular.

Os ***efeitos adversos*** incluem gota, associada às altas concentrações de uratos no plasma. Também foram relatados transtornos GI, mal-estar e febre. Os danos graves, em nível hepático, decorrentes das elevadas dosagens, já foram problemáticos, mas são menos prováveis devido aos tratamentos com baixas dosagens/períodos curtos que agora são utilizados; no entanto, a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento.

Capreomicina

A capreomicina é um antibiótico de ligação peptídica administrado por injeção intramuscular. Acredita-se que o seu principal mecanismo de ação consista na sua ligação à unidade ribossômica 70S, inibindo, assim, a síntese proteica bacteriana, mas pode ter outros efeitos na membrana celular bacteriana.

Fármacos antituberculosos 

Para evitar o surgimento de microrganismos resistentes, empregam-se tratamentos combinados (p. ex., três fármacos inicialmente e, em seguida, um regime de dois fármacos).

Fármacos de primeira linha

- A **isoniazida** elimina as micobactérias que se reproduzem ativamente nas células do hospedeiro. Administrada por via oral, penetra nas lesões necróticas e também no LCR. Os "acetiladores lentos" apresentam boa resposta. Baixa toxicidade. A deficiência de piridoxina acentua o risco de neurotoxicidade. Não existe resistência cruzada com outros agentes
- A **rifampicina** é um fármaco potente, administrado por via oral, que inibe a RNA polimerase bacteriana. Penetra no LCR. Os efeitos adversos são pouco frequentes (mas podem ocorrer lesões graves no fígado). Induz as enzimas hepáticas metabolizadoras dos fármacos. A resistência pode desenvolver-se rapidamente
- **Etambutol** inibe o crescimento das micobactérias. É administrado por via oral e penetra no LCR. Os efeitos adversos não são comuns, mas pode ocorrer neurite oftalmológica. A resistência pode desenvolver-se rapidamente
- A **pirazinamida** tem ação tuberculostática nas micobactérias intracelulares. Administrada por via oral, penetra no LCR. A resistência pode desenvolver-se rapidamente. Os efeitos adversos incluem aumento dos uratos plasmáticos e toxicidade hepática em dosagens elevadas.

Fármacos de segunda linha

- A **capreomicina** é administrada por via intramuscular. Os efeitos adversos incluem danos nos rins e no nervo vestibulococlear
- A **ciclosserina** é um agente de amplo espectro. Inibe a síntese do peptidoglicano em uma fase inicial. Administrada por via oral, penetra no LCR. Os efeitos adversos alteram principalmente o SNC
- A **estreptomicina**, um antibiótico aminoglicosídio, atua por meio da inibição da síntese proteica bacteriana. É administrada por via intramuscular. Os efeitos

adversos são ototoxicidade (principalmente vestibular) e nefrotoxicidade.

▼ Os ***efeitos adversos*** são muitos, e o fármaco deve ser usado com extremo cuidado. Incluem lesões nos rins e no nervo vestibulococlear, com consequentes surdez e ataxia. O fármaco não deve ser administrado em combinação com estreptomicina ou outros fármacos que possam causar surdez.

Ciclosserina

A ciclosserina é um antibiótico de amplo espectro que inibe o crescimento de muitas bactérias, incluindo coliformes e micobactérias. É hidrossolúvel e destruída em pH ácido. Atua via inibição competitiva da síntese da parede celular bacteriana; isso acontece ao prevenir a formação da D-alanina e do dipeptídio D-Ala-D-Ala, o qual é adicionado à cadeia lateral inicial do tripeptídio no ácido *N*-acetilmurâmico, ou seja, impede a finalização da construção do bloco principal de peptidoglicano (ver Capítulo 51; Figura 51.3). É absorvida por via oral e distribuída nos tecidos e líquidos corporais, incluindo LCR. Seu uso está limitado à TB resistente a outros fármacos.

Fármacos usados na hanseníase 

- *Hanseníase tuberculoide:* **dapsona e rifampicina (rifampina)**
  - A **dapsona** é semelhante à sulfonamida e inibe a síntese do folato. É administrada por via oral. Os efeitos adversos são bastante frequentes e alguns são graves. A resistência está aumentando
  - **Rifampicina** (ver boxe *Fármacos contra tuberculose*)
- *Hanseníase virchowiana:* dapsona, **rifampicina** e **clofazimina**
  - A **clofazimina** é um corante administrado por via oral e pode acumular-se no corpo em decorrência de sequestro nos macrófagos. Sua ação é retardada por 6 a 7 semanas e a meia-vida é de 8 semanas. Os efeitos adversos incluem pele e urina avermelhadas e, por vezes, distúrbios GI.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A maior parte do fármaco é eliminada na forma ativa na urina, mas cerca de 35% são metabolizados.

Os ***efeitos adversos*** são majoritariamente no SNC. Podem ocorrer vários distúrbios, de cefaleia e irritabilidade a depressão, convulsões e estados psicóticos.

FБRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR A HANSENHASE

A hanseníase é uma das doenças mais antigas conhecidas pelo homem, com suas primeiras menções em textos anteriores a 600 a.C. O microrganismo causador é *M. leprae*. Trata-se de uma doença crônica desfigurativa com longa latência. Historicamente, as pessoas com hanseníase eram afastadas da comunidade e forçadas a viver isoladas, embora a doença não seja particularmente contagiosa. Anteriormente tida como incurável, o aparecimento, nos anos 1940, da dapsona e, posteriormente, da rifampicina e da **clofazimina**, nos anos 1960, mudou completamente a perspectiva sobre a hanseníase. Atualmente, em geral, é curável, e os números mundiais mostram que as taxas de prevalência da doença baixaram 99% nos últimos 20 anos, resultado de medidas de saúde pública e de esquemas de múltiplos fármacos (para impedir eventual ocorrência de resistência aos fármacos) implementados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e apoiados por algumas empresas farmacêuticas. Os últimos (2017) números da OMS sugerem que a doença foi agora eliminada de todos, menos alguns dos países menores. No entanto, em 2016, cerca de 210.000 novos casos foram notificados, principalmente na Ásia e na África.

Existem duas formas:

- A *hanseníase paucibacilar*, caracterizada por uma a cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo *tuberculoide*,[8] sendo geralmente tratada durante 6 meses com dapsona e rifampicina
- A *hanseníase multibacilar*, caracterizada por mais de cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo *virchowiano*, sendo

tratada durante 2 anos no mínimo, com rifampicina, dapsona e clofazimina.

Dapsona

A dapsona está quimicamente relacionada com as sulfonamidas e, como sua ação é antagonizada pelo PABA, atua provavelmente por meio da inibição da síntese do folato bacteriano. A resistência ao fármaco tem aumentado de forma consistente desde a sua introdução e, atualmente, recomenda-se o tratamento combinado com outros fármacos.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.***A dapsona é administrada por via oral; é bem absorvida e amplamente distribuída pela água corporal por todos os tecidos. A meia-vida plasmática é de 24 a 48 horas, mas parte do fármaco permanece no fígado, nos rins (e, de certo modo, na pele e nos músculos) por períodos mais longos. Existe uma circulação êntero-hepática do fármaco, mas parte é acetilada e excretada na urina. A dapsona também é empregada no tratamento da *dermatite herpetiforme*, uma dermatose crônica pruriginosa associada à doença celíaca.

Os ***efeitos adversos***ocorrem com razoável frequência e incluem hemólise (em geral, sem gravidade suficiente para provocar anemia grave), metemoglobinemia, anorexia, náuseas e vômitos, febre, dermatite alérgica e neuropatia. Podem ocorrer *reações virchowia-nas* (exacerbação das lesões virchowianas) e, vez ou outra, uma síndrome potencialmente fatal semelhante à mononucleose infecciosa.

Clofazimina

A clofazimina é um corante com estrutura complexa. Seu mecanismo de ação contra o bacilo da hanseníase pode envolver alterações no DNA. Também tem ação anti-inflamatória e é útil em pacientes em que a dapsona causa efeitos secundários inflamatórios.

▼ ***Aspectos farmacocinéticos.*** A clofazimina é administrada por via oral e acumula-se no corpo, sendo capturada pelo sistema mononuclear fagocitário. A meia-vida plasmática pode prolongar-se até 8 semanas. O efeito anti-hansênico é lento e só se torna evidente a partir de 6 a 7 semanas.

Os ***efeitos adversos*** podem estar relacionados com o fato de a clofazimina ser um corante. A pele e a urina podem desenvolver uma coloração avermelhada, e as lesões, uma descoloração negro-azulada. Também podem ocorrer distúrbios relacionados com a dosagem, como náuseas, tonturas, cefaleias e de natureza GI.

NOVOS FБRMACOS ANTIBACTERIANOS POSSНVEIS

Ao contrário das rápidas descobertas e desenvolvimentos que caracterizaram os anos "heroicos" da investigação bacteriana entre cerca de 1950 e 1980, durante os quais praticamente todos os nossos fármacos foram produzidos, o fluxo desde essa época diminuiu muito, com apenas dois antibióticos completamente *novos* introduzidos desde 1980 (Jagusztyn-Krynicka e Wysznska, 2008). Ao mesmo tempo, a resistência tem aumentado, e aproximadamente metade das mortes por infecções na Europa é atribuída à resistência aos fármacos (Watson, 2008).[9]

Em geral, a resistência surge cerca de 2 anos após a introdução de um novo agente (Bax *et al.*, 2000). Em metanálise inquietante, Costelloe *et al.* (2010) concluíram que a maior parte dos pacientes a quem foram prescritos antibióticos para tratamento de infecções dos tratos urinário ou respiratório desenvolveu resistência individual ao fármaco poucas semanas depois, e que essa resistência poderia persistir até 1 ano após o tratamento. Cerca de metade do uso de antibióticos é para fins veterinários; não é apenas a medicina humana que está implicada nesse fenômeno.

Historicamente, os antibióticos eram um dos pilares da indústria farmacêutica, e eram tão bem-sucedidos que, em 1970, pensava-se que as doenças infecciosas haviam sido efetivamente vencidas.[10] A maioria dos fármacos desenvolvidos desde então é o resultado de alterações incrementais

nas estruturas de um número relativamente pequeno de estruturas moleculares conhecidas, como os betalactâmicos, em relação aos quais se desenvolveu resistência rapidamente. Muitas companhias farmacêuticas refrearam os seus esforços na área, apesar da necessidade contínua de mais compostos atuando por novos mecanismos para acompanhar o potencial adaptativo dos patógenos. A indústria também foi desencorajada pelo medo de retornos inadequados dos fármacos antibióticos, que poderiam não recuperar o seu investimento inicial – evidências da eficácia são difíceis de gerar, e o "sucesso" é recompensado por um produto usado pelo menor tempo possível, o que os médicos estariam ansiosos por restringir a fim de minimizar o surgimento de resistências – para doenças que são mais prevalentes em países pobres, que não conseguem pagar medicamentos caros. Estas e outras razões complexas para a falha no desenvolvimento de novos antibióticos foram analisadas em detalhe por Coates *et al.* (2011), que também avaliaram muitos outros fatos emergentes de pesquisas acadêmicas e industriais. A mensagem geral é bem desanimadora: destaca-se que será necessário descobrir mais de 20 novas classes de antibióticos nos próximos 50 anos para combater os desafios causados pelo aumento da resistência aos fármacos.

Portanto, infelizmente, a realidade é que a linha de produção dos antibióticos ainda está longe de ser satisfatória. Nos 5 anos que antecederam a 2016, a FDA aprovou apenas oito novos antibióticos, e alguns destes eram essencialmente reformulações de fármacos existentes. As iniciativas de legislação e do governo foram introduzidas em alguns países (p. ex., EUA), que prometeram aprovação rápida por parte da FDA e aumento da vida da patente para aqueles que desejassem assumir os enormes riscos financeiros. Estas e outras estratégias potencialmente úteis foram revisadas em detalhe por Renwick *et al.* (2016).

Abordagens atuais incluem a modificação de fármacos existentes (Tillotson, 2016), o isolamento e a caracterização de novos grupos de substâncias antibióticas naturais como as muramicinas (Wiegmann *et al.*, 2016), de plantas (Limsuwan *et al.*, 2009) ou de bactérias (Sit e Vederas, 2008), bem como o uso de RNA *antisense* para ultrapassar os mecanismos de resistência (Ji *et al.*, 2013).

As ferramentas conceituais mais recentes foram todas adotadas: a bioinformática, que utiliza a informação derivada do sequenciamento do

genoma, é uma dessas abordagens (Bansal, 2008). A procura por *fatores de virulência* bacterianos é promissora (Escaich, 2008). Foram desenvolvidos novos processos de rastreamento (Falconer e Brown, 2009) que podem revelar novos alvos, e uma farmacodinâmica sofisticada veio ajudar na resolução desse problema (Lister, 2006).

O mundo aguarda, com expectativa, pelos novos avanços.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Fármacos antibacterianos

Allington, D.R., Rivey, M.P., 2001. Quinupristine/dalfopristin: a therapeutic review. Clin. Ther. 23, 24–44.

Ball, P., 2001. Future of the quinolones. Semin. Resp. Infect 16, 215–224. (*Boa visão geral sobre essa classe de fármacos*)

Blondeau, J.M., 1999. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 21, 3–15. (*Boa visão geral*)

Duran, J.M., Amsden, G.W., 2000. Azithromycin: indications for the future? Expert Opin. Pharmacother. 1, 489–505.

Greenwood, D. (Ed.), 1995. Antimicrobial Chemotherapy, third ed. Oxford University Press, Oxford. (*Bom manual*)

Lowy, F.D., 1998. *Staphylococcus aureus* infections. N. Engl. J. Med. 339, 520–541. (*Explica a base da patogênese da infecção por* S. aureus*, resistência; referências ampliadas*)

Perry, C.M., Jarvis, B., 2001. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 61, 525–551.

Shimada, J., Hori, S., 1992. Adverse effects of fluoroquinolones. Prog. Drug Res. 38, 133–143.

Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., et al., 2001. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr. Opin. Pharmacol. 1, 470–476. (*Abordagem de fácil leitura que discute esse grupo de antibacterianos relativamente recentes*)

Resistência (ver também leitura complementar no Capítulo 51)

Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51–59. (*Boa abordagem que inclui descrição do desenvolvimento da "resistência" e resumo de potenciais novos fármacos*)

Bloom, B.R., Small, P.M., 1998. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet 338, 677–678. (*Comentário editorial*)

Coates, A.R., Halls, G., Hu, Y., 2011. Novel classes of antibiotics or more of the same? Br. J. Pharmacol. 163, 184–194. (*Uma abordagem geral que estabelece os desafios enfrentados devido à resistência aos antibióticos. Também inclui pesquisa sobre novos desenvolvimentos. Fácil de ler e altamente recomendável*)

Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A.D., 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 340, c2096. (*Apresenta, em detalhes, a incidência da resistência em regimes simples de antibióticos. Verdadeiramente deprimente*)

Courvalin, P., 1996. Evasion of antibiotic action by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 37, 855–869. (*Apresenta desenvolvimentos na compreensão dos mecanismos de resistência genéticos e bioquímicos*)

Gold, H.S., Moellering, R.C., 1996. Antimicrobial drug resistance. N. Engl. J. Med. 335, 1445–1453. (*Abordagem excelente e bem referenciada; apresenta os mecanismos de resistência de importantes microrganismos aos principais fármacos; traz quadros úteis sobre as estratégias preventivas e terapêuticas, selecionadas a partir da literatura disponível*)

Iseman, M.D., 1993. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. 329, 784–791.

Livermore, D.M., 2000. Antibiotic resistance in staphylococci. J. Antimicrob. Agents 16, S3–S10. (*Visão geral dos problemas da resistência bacteriana*)

Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. Lancet 349, 1901–1906. (*Excelente artigo: bons diagramas*)

Nicas, T.I., Zeckel, M.L., Braun, D.K., 1997. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. Trends Microbiol. 5, 240–249.

Watson, R., 2008. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. BMJ 336, 1266–1267.

Novas abordagens na descoberta de fármacos antibacterianos

(*Estes artigos foram disponibilizados para aqueles que pretendem aprender mais sobre o trabalho em curso no desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos. Alguns são, por natureza, bastante técnicos*)

Bansal, A.K., 2008. Role of bioinformatics in the development of new antibacterial therapy. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 6, 51–65.

Draenert, R., Seybold, U., Grutzner, E., Bogner, J.R., 2015. Novel antibiotics: are we still in the pre-post-antibiotic era? Infection 43, 145–151.

Escaich, S., 2008. Antivirulence as a new antibacterial approach for chemotherapy. Curr. Opin. Chem. Biol. 12, 400–408.

Falconer, S.B., Brown, E.D., 2009. New screens and targets in antibacterial drug discovery. Curr. Opin. Microbiol. 12, 497–504.

Jagusztyn-Krynicka, E.K., Wyszynska, A., 2008. The decline of antibiotic era – new approaches for antibacterial drug discovery. Pol. J. Microbiol. 57, 91–98.

Ji, Y., Lei, T., 2013. Antisense RNA regulation and application in the development of novel antibiotics to combat multidrug resistant bacteria. Sci. Prog. 96, 43–60.

Limsuwan, S., Trip, E.N., Kouwen, T.R., et al., 2009. Rhodomyrtone: a new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa*. Phytomedicine 16, 645–651.

Lister, P.D., 2006. The role of pharmacodynamic research in the assessment and development of new antibacterial drugs. Biochem. Pharmacol. 71, 1057–1065.

Loferer, H., 2000. Mining bacterial genomes for antimicrobial targets. Mol. Med. Today 6, 470–474. (*Artigo interessante que se concentra na forma como a melhor compreensão do genoma bacteriano pode levar a novos fármacos*)

O'Neill, A.J., 2008. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. Expert. Opin. Invest. Drugs 17, 297–302.

Renwick, M.J., Brogan, D.M., Mossialos, E., 2016. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. J. Antibiot. (Tokyo) 69, 73–88.

Sit, C.S., Vederas, J.C., 2008. Approaches to the discovery of new antibacterial agents based on bacteriocins. Biochem. Cell Biol. 86, 116–123.

Tillotson, G.S., 2016. Trojan horse antibiotics-a novel way to circumvent gram-negative bacterial resistance? Infect. Dis. (Auckl.) 9, 45–52.

Wiegmann, D., Koppermann, S., Wirth, M., Niro, G., Leyerer, K., Ducho, C., 2016. Muraymycin nucleoside-peptide antibiotics: uridine-derived natural products as lead structures for the development of novel antibacterial agents. Beilstein J. Org. Chem. 12, 769–795.

Recursos úteis na *web*

http://www.who.int. (*Mais uma vez, o site da OMS é uma mina de informações sobre a demografia e o tratamento das doenças infecciosas. As seções sobre hanseníase e tuberculose são particularmente merecedoras de atenção. O site inclui fotografias, mapas e muita informação estatística, bem como dados sobre a resistência aos fármacos. Altamente recomendável*)

[1] Estritamente falando, o termo “antibiótico” aplica-se apenas a antibacterianos que são produzidos por um microrganismo para matar outros (p. ex., penicilina) por oposição a compostos sintéticos como as sulfonamidas. No entanto, na prática, essa distinção é praticamente ignorada, dado que muitos fármacos antibacterianos são “semissintéticos” (p. ex., flucloxacilina).

[2] Domagk, erroneamente, acreditava que a capacidade de coloração dos corantes azoicos, como o prontosil, fosse responsável por sua seletividade antibacteriana. Utilizou o prontosil, um corante vermelho, para tratar uma grave infecção estreptocócica da filha mais nova. Ela sobreviveu, mas ficou com a pele manchada de vermelho para sempre – prova da sua falta de seletividade para as bactérias invasivas.

[3] Embora a aplicação *tópica* de penicilina já tivesse sido realmente utilizada com sucesso, em cinco pacientes com infecções oculares, 10 anos antes, por Paine (um pós-graduado do hospital St. Mary’s que havia obtido de Fleming algum fungo produtor de penicilina).

[4] A meticilina foi a primeira penicilina resistente às betalactamases. Não é utilizada clinicamente porque foi associada à nefrite tubulointersticial, mas permanece registrada no acrônimo MRSA (do inglês, *meticillin-resistant Staphylococcus aureus* – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), que é resistente a outras penicilinas resistentes às betalactamases, bem como à meticilina.

[5] De fato, as penicilinas aplicadas topicamente no córtex são utilizadas para induzir convulsões em determinado modelo de epilepsia animal (ver Capítulo 46).

[6] Isso também pode ocorrer com penicilinas de amplo espectro e cefalosporinas.

[7] Quando o ciprofloxacino foi apresentado, farmacologistas clínicos e microbiologistas sugeriram, de maneira sensata, que deveria ser reservado para microrganismos resistentes a outros fármacos, de modo a evitar o aparecimento de resistência. No entanto, em 1989, já se estimava que fosse

prescrito para 1 em cada 44 americanos, portanto, o aviso foi amplamente ignorado.

[8] A diferença entre *hanseníase tuberculoide* e *hanseníase virchowiana* está, aparentemente, no fato de os linfócitos T dos pacientes com hanseníase tuberculoide produzirem, de forma vigorosa, a gamainterferona, o que permite que os macrófagos eliminem os micróbios intracelulares; enquanto no caso da hanseníase virchowiana, a resposta imunitária é dominada pela interleucina-4, que bloqueia a ação da gamainterferona (ver Capítulo 19).

[9] Os principais agentes são, às vezes, denominados, de forma adequada, "patógenos ESKAPE". Esse acrônimo é formado pelas letras iniciais de *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumanii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp.

[10] Em 1967, o United States Surgeon General anunciou (basicamente) que as doenças infecciosas haviam sido vencidas e que, em vez disso, os investigadores deveriam virar a sua atenção para as doenças crônicas.

53 Fármacos Antivirais

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo aborda os fármacos utilizados para tratar infecções provocadas por vírus. Oferecemos primeiro algumas informações básicas sobre vírus, incluindo um esboço simples, suas estruturas, uma lista com as principais espécies patogênicas e um breve resumo do ciclo de vida das espécies infecciosas. Continuamos com considerações sobre a interação vírus-hospedeiro: as defesas usadas pelo hospedeiro humano contra os vírus e as estratégias empregadas pelos vírus para fugir dessas medidas. Descreveremos, então, os vários tipos de fármacos antivirais, bem como seus mecanismos de ação, com referência particular ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

INFORMA3XES BБSICAS SOBRE OS VHRUS

ESBO3O DA ESTRUTURA DOS VHRUS

Os vírus são agentes infecciosos pequenos (em geral, na faixa de 20 a 30 nm), incapazes de se reproduzir fora das células de seu hospedeiro. A partícula viral de vida livre é denominada *vírion* e consiste em segmentos de ácido nucleico (RNA ou DNA) encerrados em uma capa proteica composta

de unidades estruturais simétricas repetitivas, denominadas *capsídios* (Figura 53.1). A capa viral, juntamente com o núcleo de ácido nucleico, recebe o nome de *nucleocapsídio*. Alguns vírus contêm um envelope lipoproteico externo extra, que pode ser composto de glicoproteínas ou fosfolipídios antigênicos virais adquiridos de seu hospedeiro, quando o nucleocapsídio brota através das membranas da célula infectada. Certos vírus também contêm enzimas que iniciam sua replicação na célula do hospedeiro.

Os vírus são, em geral, caracterizados como *vírus de DNA* ou *vírus de RNA*, dependendo da natureza de seu conteúdo de ácido nucleico. Essas duas categorias amplas são convencionalmente divididas em subgrupos, que classificam os vírus de acordo com a presença de ácidos nucleicos de filamento simples ou duplo e a forma como funcionam durante a replicação.

EXEMPLOS DE VHRUS PATOGKNICOS

Os vírus podem infectar virtualmente todos os organismos vivos, e são uma causa comum de doença nos humanos. Alguns exemplos importantes são os seguintes:

- *Vírus de DNA*: poxvírus (varíola), herpes-vírus (catapora, herpes-zóster, herpes labial, febre glandular), adenovírus (dor de garganta, conjuntivite) e papilomavírus (verrugas)
- *Vírus de RNA*: ortomixovírus (gripe), paramixovírus (sarampo, caxumba, infecções do sistema respiratório), vírus da rubéola (rubéola), rabdovírus (raiva), picornavírus (resfriado, meningite, poliomielite), retrovírus (AIDS, leucemia de células T), arenavírus (meningite, febre Lassa), hepadnavírus (hepatite sérica) e arbovírus (várias doenças transmitidas por artrópodes, como, por exemplo, encefalite e febre amarela).

FUN3ГO E HISTYRICO DOS VHRUS

Os vírus não contam com um sistema metabólico próprio, portanto, para se replicar, eles primeiro devem se ligar – e penetrar – à célula de um hospedeiro vivo (animal, planta ou bactéria) e sequestrar os processos

metabólicos da própria vítima para se replicar. A primeira etapa desse processo é facilitada pelos locais de ligação polipeptídica no envelope ou *capsídio*, interagindo com os receptores na célula do hospedeiro. Esses "receptores" são constituintes normais da membrana; por exemplo, receptores para citocinas, neurotransmissores ou hormônios, canais iônicos, glicoproteínas integrantes da membrana etc. Alguns exemplos estão listados na Tabela 53.1.

Após a ligação, o complexo vírus-receptor entra na célula, muitas vezes por via de endocitose mediada por receptores (embora alguns vírus não utilizem esta via). O invólucro nuclear é removido pelas enzimas celulares do hospedeiro (frequentemente de natureza lisossômica), e o vírion é desmantelado. Isso é conhecido como *fase eclipse* da infecção viral, porque as partículas do vírus já não podem ser detectadas. No interior da célula do hospedeiro, o ácido nucleico viral é liberado e depois utiliza a maquinaria da célula hospedeira para sintetizar ácidos nucleicos e proteínas. Estas são subsequentemente montadas, originando novas partículas virais, e liberadas da célula durante a fase de *derramamento* (ou *brotamento*). A forma como isso acontece difere entre vírus de DNA e de RNA.

■ Replicaзro dos vнrus de DNA

O DNA entra no núcleo da célula do hospedeiro (e pode incorporar-se no DNA do hospedeiro), em que a transcrição em mRNA ocorre catalisada pela *RNA-polimerase* da célula do hospedeiro. Ocorre, então, a translação do mRNA em proteínas virais específicas. Algumas dessas proteínas são enzimas que sintetizam mais DNA viral, bem como proteínas estruturais que compõem a capa e o envelope virais. Após a montagem de cobertura de proteínas em torno do DNA viral, os vírions completos são liberados por derramamento ou após lise da célula hospedeira.

■ Replicaзro dos vнrus de RNA

As enzimas dentro do vírion sintetizam seu mRNA a partir do modelo de RNA viral (algumas vezes, o RNA viral funciona como seu próprio mRNA). Isso é traduzido pela célula do hospedeiro em várias enzimas, incluindo a *RNA-polimerase* (que dirige a síntese de mais RNA viral), e também em proteínas estruturais do vírion. A montagem e a liberação dos vírions

ocorrem, então, como explicado anteriormente. Em geral, o núcleo da célula do hospedeiro não está envolvido na replicação dos vírus de RNA, embora alguns (p. ex., *ortomixovírus*) repliquem-se exclusivamente no interior do compartimento nuclear do hospedeiro.

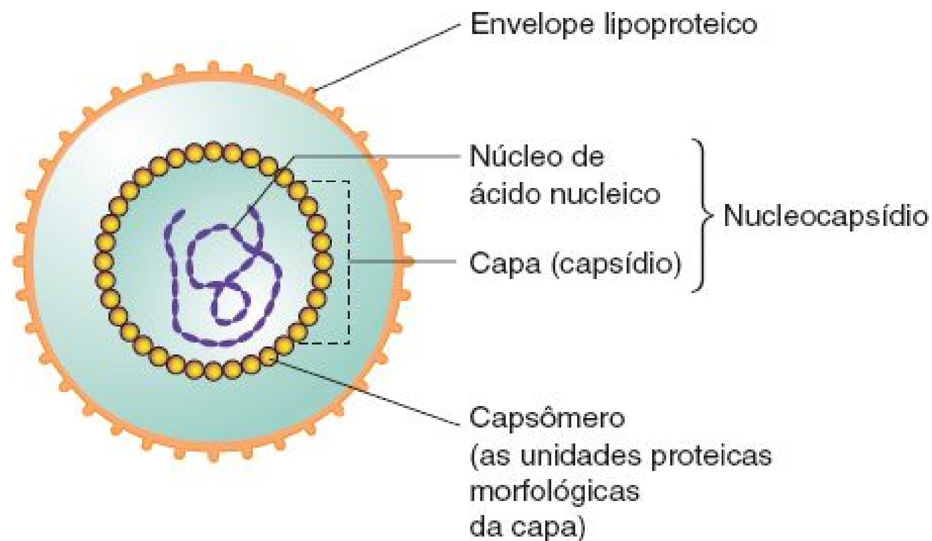


Figura 53.1 **Diagrama esquemático dos componentes de uma partícula viral ou vírion.**

Tabela 53.1 **Algumas estruturas celulares do hospedeiro que podem funcionar como receptores para os vírus.**

Estrutura celular do hospedeiro[a]	Vírus
Glicoproteína dos linfócitos T-*helper* CD4	HIV (causando AIDS)
Receptor CCR5 para quimiocinas MCP-1 e RANTES	HIV (causando AIDS)
Receptor da quimiocina CXCR4 para a citocina SDF-1	HIV (causando AIDS)
Receptor de acetilcolina no músculo esquelético	Vírus da raiva
Receptor de linfócito B do complemento C3d	Vírus da febre glandular
Receptor de interleucina-2 do linfócito T	Vírus da leucemia de célula T

β-adrenorreceptores	Vírus da diarreia infantil
Moléculas MHC	Adenovírus (causando dores de garganta e conjuntivite) Vírus da leucemia de células T

[a]Para mais detalhes sobre complemento, interleucina-2, glicoproteína CD4 nos linfócitos T-*helper*, moléculas MHC etc., ver Capítulo 7.

MCP-1, proteína quimioatraente monocítica-1; *MHC*, complexo principal de histocompatibilidade; *RANTES*, células T normais expressas e secretadas, reguladas na ativação; *SDF-1*, fator derivado da célula do estroma-1.

■ Replicaзго nos retrovнrus

Os retrovírus contêm RNA, mas podem, ainda assim, ser incorporados no DNA do hospedeiro. Para o conseguir, o vírion nos retrovírus[1] contém uma enzima única, a *transcriptase reversa* (polimerase de DNA dependente do RNA do vírus), que cria uma cópia de DNA a partir do RNA viral. Tal cópia de DNA pode então ser integrada no genoma do hospedeiro, e é então denominada um *pró-vírus*. O pró-vírus de DNA é transcrito tanto no novo genoma RNA viral quanto em mRNA para translação no hospedeiro das proteínas virais, e os vírus completos são liberados de novo por brotamento. Muitos retrovírus podem replicar-se sem destruir a célula do hospedeiro.

5).

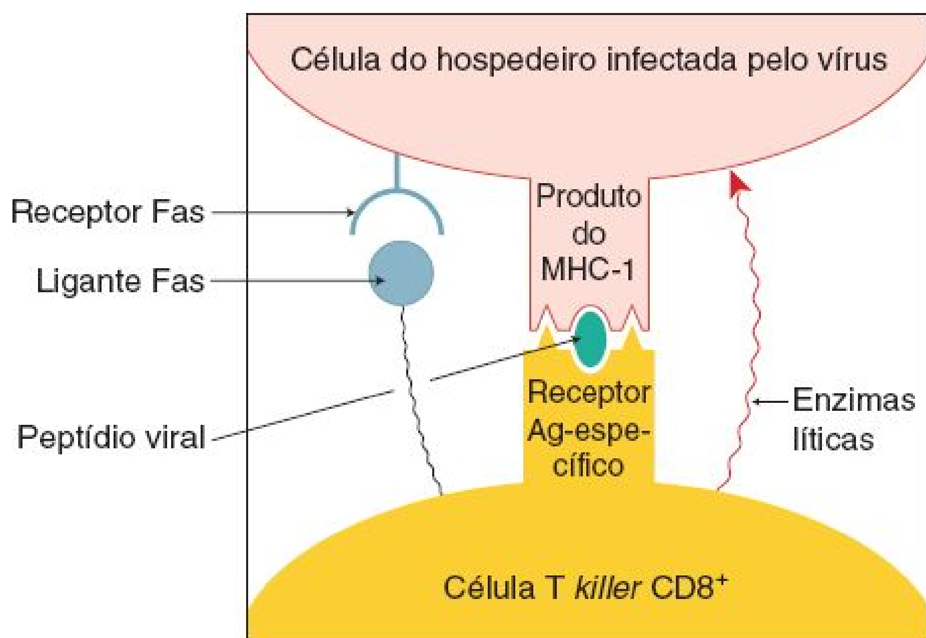


Figura 53.2 **Como uma célula T CD8$^+$ destrói uma célula do hospedeiro infectada pelo vírus.** A célula do hospedeiro infectada pelo vírus expressa um complexo de peptídios virais em conjunto com um produto classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) em sua superfície. Este é reconhecido pela célula T CD8$^+$, que, então, libera enzimas líticas na célula infectada pelo vírus. A célula T *killer* também expressa um ligante Fas, que aciona a apoptose na célula infectada pela estimulação de seu "receptor de morte" Fas.

Assim como os vírus de DNA, alguns retrovírus permanecem dormentes no genoma a ser replicado, em conjunto com o material genético do hospedeiro. Isso é responsável pela natureza periódica de algumas doenças virais, como aquelas causadas pelos herpes-vírus *labialis* (herpes labial) ou *Varicella zoster* – outro tipo de herpes-vírus (que causa varicela e herpes-zóster) que pode reincidir quando a replicação viral é reativada por algum fator (ou quando o sistema imunológico está, de alguma forma, comprometido). Outros retrovírus RNA (p. ex., vírus do *sarcoma de Rous*) podem transformar células normais em células malignas (uma preocupação séria com a utilização de vetores retrovirais na terapia gênica, ver Capítulo 5).

INTERAЗГO VHRUS-HOSPEDEIRO

DEFESAS DO HOSPEDEIRO CONTRA OS VHRUS

A primeira linha de defesa do hospedeiro consiste na função simples de barreira da pele intacta, por meio da qual a maioria dos vírus é incapaz de penetrar. No entanto, a pele lesada (p. ex., nos locais de ferimentos ou de picadas de inseto) e as membranas das mucosas são mais vulneráveis à agressão dos vírus. Caso o vírus entre no corpo, então o hospedeiro utilizará tanto a resposta imunológica inata quanto, subsequentemente, a resposta imunológica adaptativa (ver Capítulo 7) para limitar a incursão. A célula infectada apresenta complexos peptídicos virais junto com moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em sua superfície. Esse complexo é reconhecido pelos linfócitos T, que, então, destroem a célula infectada (Figura 53.2). Isso pode ser conseguido pela liberação de proteínas líticas (como *perforinas*, *granzimas*) ou por meio do acionamento da via apoptótica na célula infectada, pela ativação de seu receptor Fas ("receptor da morte", ver Capítulo 6). Este último pode também ser indiretamente acionado, por meio da liberação de uma citocina, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). As células *natural killer* (NK) também irão reagir à ausência de moléculas MHC normais, matando a célula. Essa estratégia é chamada "mamãe peru" (destruir tudo o que não soe exatamente como um bebê peru; ver Capítulo 7). O vírus pode escapar da detecção imunológica pelos linfócitos citotóxicos por meio da modificação da expressão do complexo peptídio-MHC (ver Capítulo 7), mas ainda é vítima das células NK, embora alguns vírus também tenham um dispositivo para evadir-se às células NK (ver adiante).

No interior da própria célula, o *silenciador de gene* oferece um nível adicional de proteção (Schutze, 2004). Fragmentos curtos de duplo filamento de RNA, tais como aqueles que podem resultar das tentativas do vírus em recrutar o sistema de transcrição/translação do hospedeiro, fazem, na realidade, com que o gene que codifica o RNA seja "silenciado" – desligado. O gene, então, não é mais capaz de dirigir a síntese proteica viral adicional, interrompendo a replicação. Esse mecanismo pode ser explorado com propósitos experimentais em muitas áreas da biologia, e o siRNA manufaturado (*RNA de interferência pequeno ou curto*) é uma técnica barata e útil para suprimir temporariamente a expressão de um gene de particular

interesse. As tentativas para aperfeiçoar essa técnica com propósitos virulicidas (ou virucidas) obtiveram algum sucesso (Barik, 2004) e estão começando a encontrar seu caminho na terapia (ver Capítulo 5).

ESTRATЍGIAS VIRAIS PARA ENGANAR AS DEFESAS DO HOSPEDEIRO

Os vírus desenvolveram uma variedade de estratégias para garantir o sucesso da infecção, algumas envolvendo o redirecionamento da resposta do hospedeiro como vantagem para o vírus (discutido por Tortorella *et al.*, 2000). Alguns exemplos são discutidos a seguir.

■ Subversro da resposta imunolygica

Os vírus podem inibir a síntese ou ação das citocinas, como a interleucina-1, o TNF-α e as interferonas (IFN) antivirais, que normalmente coordenam as respostas imunológicas inatas e adaptativas. Após a infecção, por exemplo, alguns poxvírus expressam proteínas que imitam os domínios de ligação dos ligantes extracelulares dos receptores de citocina. Esses *pseudorreceptores* ligam-se às citocinas, impedindo-as de atingir seus receptores naturais nas células do sistema imunológico e, assim, moderando a resposta imunológica normal contra as células infectadas por vírus. Outros vírus podem interferir na sinalização das citocinas, incluindo o citomegalovírus humano, o vírus Epstein-Barr, o herpes-vírus e o adenovírus.

■ Evasro da detecзro imunolygica e do ataque pelas cйlulas ***natural killer***

Uma vez dentro das células do hospedeiro, os vírus também podem escapar da detecção imunológica e evadir-se dos ataques letais dos linfócitos citotóxicos e das células NK de várias maneiras, como, por exemplo:

- *Interferência nos marcadores proteicos de superfície nas células infectadas, necessários ao reconhecimento e ao ataque das células assassinas*. Alguns vírus inibem a geração de peptídios antigênicos e/ou a apresentação das moléculas peptídicas-MHC, que sinalizam que as células estão infectadas. Desse modo, os

vírus permanecem indetectáveis. Exemplos de vírus que podem fazer isso são adenovírus, herpes-vírus simples, citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr e vírus influenza

- *Interferência na via apoptótica*. Adenovírus, citomegalovírus humano e vírus Epstein-Barr podem subverter essa via para garantir a própria sobrevivência
- *Manobra para enganar o "bebê peru"*. Alguns vírus (p. ex., citomegalovírus) contornam a "estratégia mamãe peru" das células NK ao expressarem um homólogo de classe I do MHC (o equivalente ao piado de um filhote de peru), que é próximo o suficiente ao real para enganar as células NK.

É evidente que a seleção natural equipou os vírus patogênicos com muitas táticas eficazes para enganar as defesas do hospedeiro, e a respectiva compreensão detalhada provavelmente sugerirá novos tipos de tratamento antiviral. Felizmente, a corrida por armas biológicas não é apenas unilateral, e a evolução também equipou o hospedeiro com contramedidas sofisticadas. Na maioria dos casos, estas prevalecem, e muitas infecções virais, por fim, resolvem-se espontaneamente, exceto em hospedeiros imunocomprometidos. A situação nem sempre apresenta final feliz; algumas infecções virais, como a febre de Lassa e a infecção pelo vírus Ebola, apresentam mortalidade elevada. Agora, discutiremos um exemplo adicional e grave: o vírus HIV. Essa ênfase é apropriada porque, embora a infecção se desenvolva mais lentamente do que, por exemplo, o vírus Ebola, o HIV exibe muitas características em comum com outras infecções virais, e a escalada vertical do problema global da AIDS colocou o HIV no topo da lista dos alvos antivirais.

Vírus 

- Os vírus são pequenos agentes infecciosos que contêm ácido nucleico (RNA ou DNA) envolvidos por uma capa proteica
- Não são células e, por não contarem com maquinaria metabólica própria, são parasitos intracelulares obrigatórios, utilizando os processos metabólicos da célula do hospedeiro para se replicar
- Em geral, os *vírus DNA* (p. ex., herpes-vírus) entram no núcleo da célula do hospedeiro e promovem a geração de novos vírus
- Os *vírus RNA* (p. ex., vírus da rubéola) em geral dirigem a geração de novos vírus sem envolver o núcleo da célula do hospedeiro (o vírus influenza é uma exceção)
- Os *retrovírus RNA* (p. ex., HIV, vírus da leucemia de células T) contêm uma enzima, a transcriptase reversa, que faz uma cópia de DNA do RNA viral. Essa cópia de DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro e promove a geração de novas partículas virais.

HIV E AIDS

O HIV é um retrovírus. Duas formas são conhecidas: o *HIV-1* é o principal microrganismo responsável pela AIDS humana; o microrganismo *HIV-2*, por sua vez, é similar ao vírus HIV-1, na medida em que também causa imunossupressão, porém é menos virulento. O HIV-1 está distribuído por todo o mundo, enquanto o HIV-2 está confinado a algumas partes da África.

▼ A epidemia de HIV/AIDS está avassaladoramente centrada na África Subsaariana, representando cerca de dois terços do número global de pessoas infectadas. Nessa região, a prevalência nos adultos é cerca de 10 vezes maior do que na Europa. Para uma revisão da patogênese (e de vários outros aspectos) da AIDS, ver Moss (2013).

Graças ao aumento da disponibilidade de terapia farmacológica eficaz, a situação global está melhorando e o número de mortes relacionadas com a AIDS está diminuindo. Mesmo assim, estatísticas recentes (UNAIDS, 2016) sugerem que mais de 36 milhões de pessoas estão atualmente vivendo com HIV, incluindo mais de 2 milhões de crianças (um pensamento particularmente horrível) e que novas infecções estão surgindo em uma taxa de cerca de 2 milhões por ano.

De forma mais otimista, a taxa geral de infecção entre adultos diminuiu em mais de 10% desde 2010 e em cerca de 50% no caso das crianças. As mortes globais pelo HIV também diminuíram em aproximadamente metade desde 2005, e o acesso à terapia antirretroviral aumentou ano após ano. Atualmente, cerca de 19 milhões de pessoas estão recebendo os fármacos – aproximadamente metade de todos os que sofrem de HIV.

INDU3ГO DA DOEN3A

A interação do HIV com o sistema imunológico do hospedeiro é complexa e, embora envolva principalmente os linfócitos T citotóxicos (LTC, células T CD8$^+$) e os linfócitos T *helper* CD4$^+$ (células CD4$^+$), outras células imunológicas, como os macrófagos, as células dendríticas e as células NK, também desempenham seu papel. O hospedeiro produz anticorpos contra vários componentes do HIV, porém é a ação dos LTC e das células CD4$^+$ que inicialmente impede sua difusão no hospedeiro.

- Os **linfócitos T citotóxicos (LTC)** destroem diretamente as células infectadas pelos vírus e produzem e liberam citocinas antivirais (ver Figura 53.2). O evento letal é a destruição da célula-alvo, porém a indução da apoptose, pela interação do ligante Fas (ver Capítulo 6) nos LTC, com os receptores Fas na célula infectada pelo vírus, também tem seu papel

- As **células CD4$^+$** cumprem um importante papel como células *helper*, e podem desempenhar um papel direto no controle da replicação do HIV (p. ex., destruição das células-alvo; Norris *et al.*, 2004). A perda progressiva dessas células é a característica que define a infecção pelo HIV (ver Figura 53.4).

O estímulo para que as células T simples se tornem LTC na fase de indução envolve a interação do complexo receptor das células T com o peptídio antigênico do HIV em associação com as moléculas de classe I do MHC na superfície das células apresentadoras do antígeno (APC; ver Capítulo 7). O estímulo também requer a presença e a participação das células CD4$^+$. Considera-se que ambos os tipos de células precisam reconhecer o antígeno na superfície da mesma APC.

Os LTC assim gerados mostram-se efetivos nos estágios iniciais da infecção, porém não são capazes de impedir a progressão da doença. Acredita-se que isso ocorra porque se tornam “exaustos” e incapazes de manter sua função protetora. Diferentes mecanismos podem estar envolvidos nesse processo (Jansen *et al.*, 2004, e Barber *et al.*, 2006).

▼ O vírion do HIV, engenhosamente, liga-se a proteínas na superfície da célula do hospedeiro para entrar nas células. Os alvos principais são as CD4 (um marcador glicoproteico de um grupo particular de linfócitos T *helper*) e o CCR5 (um correceptor para algumas quimiocinas, incluindo a proteína quimioatrativa monocítica-1 e RANTES; ver Capítulo 7). As células CD4$^+$ normalmente orquestram a resposta imunológica aos vírus, porém, ao entrar nessas células e usá-las como fábricas de vírions, o HIV virtualmente desfigura essa parte da resposta imunológica. A Figura 53.3 mostra um vírion HIV infectando uma célula T CD4$^+$. Essas células ativadas e infectadas no tecido linfoide formam a principal fonte de produção de HIV nos indivíduos infectados pelo HIV; os macrófagos infectados são outra fonte.

No que se refere ao CCR5, a evidência obtida em indivíduos expostos que, de alguma forma, não se infectam indica que essa proteína de superfície desempenha papel crucial na patogênese do HIV. Os compostos que inibem a entrada de HIV nas células pelo bloqueio do CCR5 já estão disponíveis.

Quando a vigilância imunológica entra em colapso, surgem outras cepas de HIV, por intermédio de eventos mutacionais espontâneos, que reconhecem outras moléculas de superfície da célula do hospedeiro. Uma glicoproteína de superfície, a gp120, no envelope de HIV reconhece e se liga à CD4 e também ao correceptor de quimiocina da célula T CXCR4. Outra glicoproteína viral, a gp41, causa, então, a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula (ver Figura 53.3).

PROGRESSΓO DA INFEC3ΓO

Uma vez dentro da célula, o RNA do HIV dirige a síntese de DNA (o pró-vírus), que é integrado ao DNA do hospedeiro, submetido a transcrição e começa a gerar novos vírions. Esse processo, que demora menos de 48 horas, pode levar à liberação de uma desconcertante quantidade de 10^{10} novas partículas virais por dia (ver Figura 53.3). O HIV intracelular pode permanecer silencioso (latente) por longo período.

A replicação viral é altamente propensa a erros. Muitas mutações ocorrem diariamente em cada local do genoma do HIV, assim o HIV logo escapa do reconhecimento pelos linfócitos citotóxicos originais. Embora outros linfócitos citotóxicos surjam e reconheçam a(s) proteína(s) viral(ais) alterada(s), as mutações adicionais finalmente permitem o escape da vigilância dessas células também. Sugere-se que sequências após sequências de linfócitos citotóxicos atuem contra os novos mutantes à medida que vão surgindo, esgotando, gradualmente, o repertório de células T, já seriamente comprometido pela perda das células T $CD4^+$ *helper*, até que finalmente a resposta imune vacile ou falhe por completo.

Há considerável variabilidade na progressão da doença, mas a evolução clínica usual da infecção pelo HIV não tratada é mostrada na Figura 53.4. A

doença aguda inicial semelhante à gripe está associada ao aumento progressivo do número de partículas virais no sangue, com sua disseminação generalizada através dos tecidos e com a semeadura no tecido linfoide pelas partículas do vírion. Dentro de poucas semanas, a *viremia* é reduzida pela ação dos linfócitos citotóxicos, como explicado anteriormente.

A doença inicial aguda é seguida de um período livre de sintomas, durante o qual há redução na viremia acompanhada de replicação viral silenciosa nos linfonodos, associada à alteração na arquitetura do linfonodo e à perda de linfócitos $CD4^+$ e de células dendríticas. A latência clínica (com uma duração média de 10 anos) termina quando a resposta imunológica finalmente falha, e os sinais e os sintomas da AIDS aparecem – infecções oportunistas (p. ex., pneumonia ou tuberculose por *Pneumocystis*), doença neurológica (p. ex., confusão, paralisia, demência), depressão da medula óssea e neoplasias como o linfoma e o sarcoma de Kaposi.[2] As infecções gastrintestinais (GI) crônicas contribuem para a perda acentuada de peso. Lesões cardiovasculares e renais também podem ocorrer. Em um paciente não tratado, a morte em geral ocorre em 2 anos. O advento dos regimes farmacológicos eficazes melhorou grandemente o prognóstico em países que são capazes de os fornecer, e assim os pacientes tratados podem gozar de uma expectativa média de vida quase normal.

Há evidência de que fatores genéticos desempenhem importante papel na determinação da suscetibilidade – ou da resistência – ao HIV (Flores-Villanueva *et al.*, 2003).

FБRMACOS ANTIVIRAIS

Como os vírus sequestram muitos dos processos metabólicos da própria célula do hospedeiro, é difícil encontrar fármacos que sejam seletivos para o patógeno. No entanto, há algumas enzimas que são específicas do vírus, e estas se tornaram alvos úteis para os fármacos. Atualmente, a maioria dos agentes antivirais disponíveis é efetiva apenas enquanto o vírus está se replicando. Como as fases iniciais da infecção viral são geralmente assintomáticas, o tratamento é frequentemente retardado até que a doença esteja bem estabelecida. Isso é lamentável porque, como é muitas vezes o caso das doenças infecciosas, um grama de prevenção vale um quilo de cuidados, daí a importância da profilaxia pré-exposição sempre que possível.

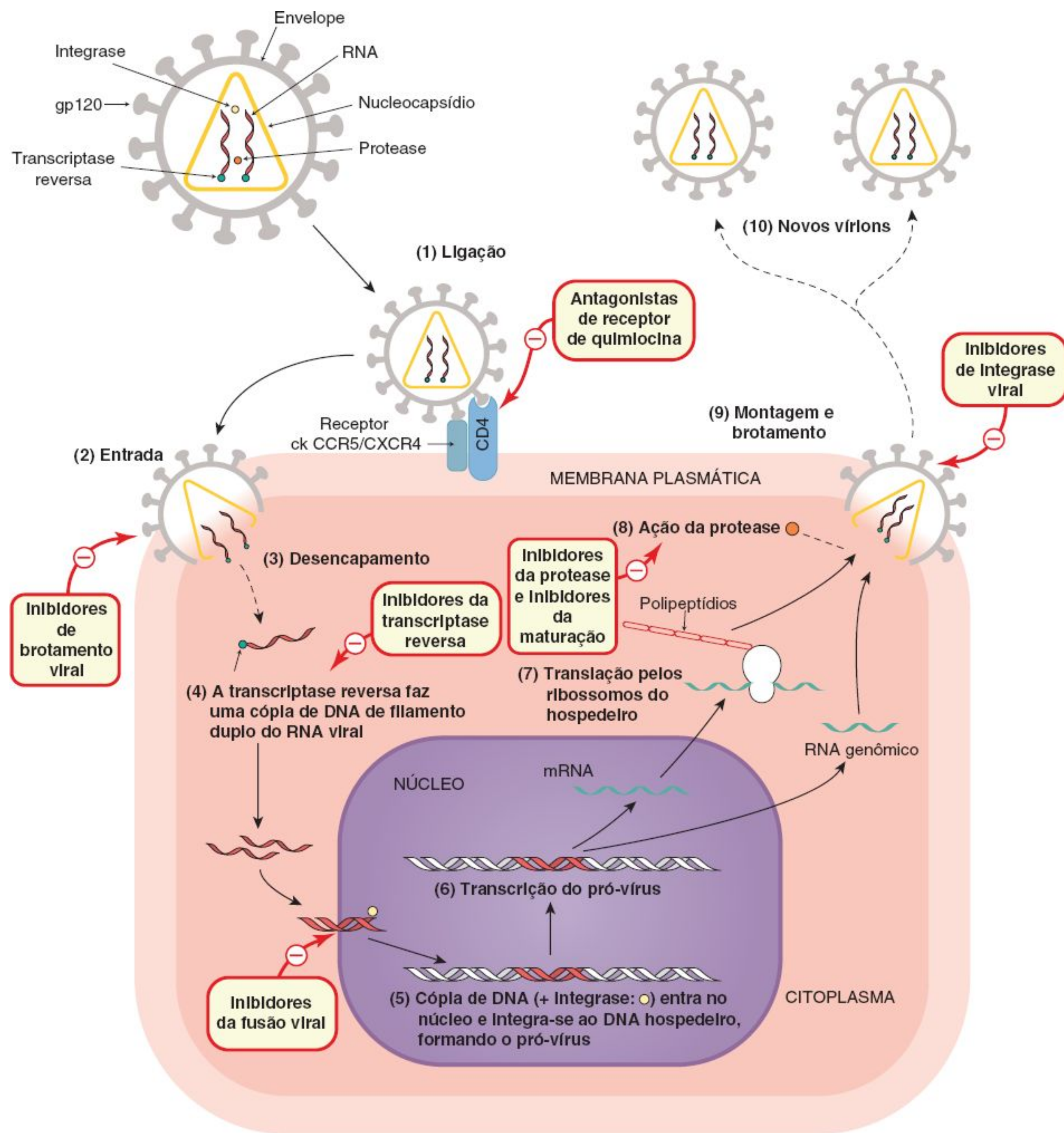


Figura 53.3 Diagrama esquemático de infecção de uma célula T CD4$^+$ por um vírion HIV, com os locais de ação das principais classes de fármacos anti-HIV. São mostradas as 10 etapas da infecção pelo HIV, desde a ligação com a célula até a liberação de novos vírions. O vírus usa o correceptor CD4 e o receptor de quimiocina (ck) CCR5/CXCR4 como locais de ligação para facilitar a entrada na célula, onde se incorpora ao DNA do hospedeiro (*etapas*

1 a 5). Quando a transcrição ocorre (*etapa 6*), a própria célula T é ativada e o fator nuclear de transcrição κB inicia a transcrição tanto do DNA da célula do hospedeiro quanto do DNA do pró-vírus. Uma protease viral cliva os polipeptídios virais nascentes (*etapas 7 e 8*) nas enzimas (integrase, transcriptase reversa, protease) e proteínas estruturais para os novos vírions. Estes são montados e liberados das células, iniciando uma nova fase da infecção (*etapas 9 e 10*). Os locais de ação dos fármacos anti-HIV estão assinalados.

Os fármacos antivirais, dos quais muitos estão agora disponíveis, podem ser agrupados convenientemente de acordo com os seus mecanismos de ação. A Tabela 53.2 mostra os agentes mais comuns, classificados desta forma juntamente com algumas das doenças para cujo tratamento eles são utilizados, enquanto a Tabela 53.3 lista os principais agentes especificamente usados para tratar o HIV.

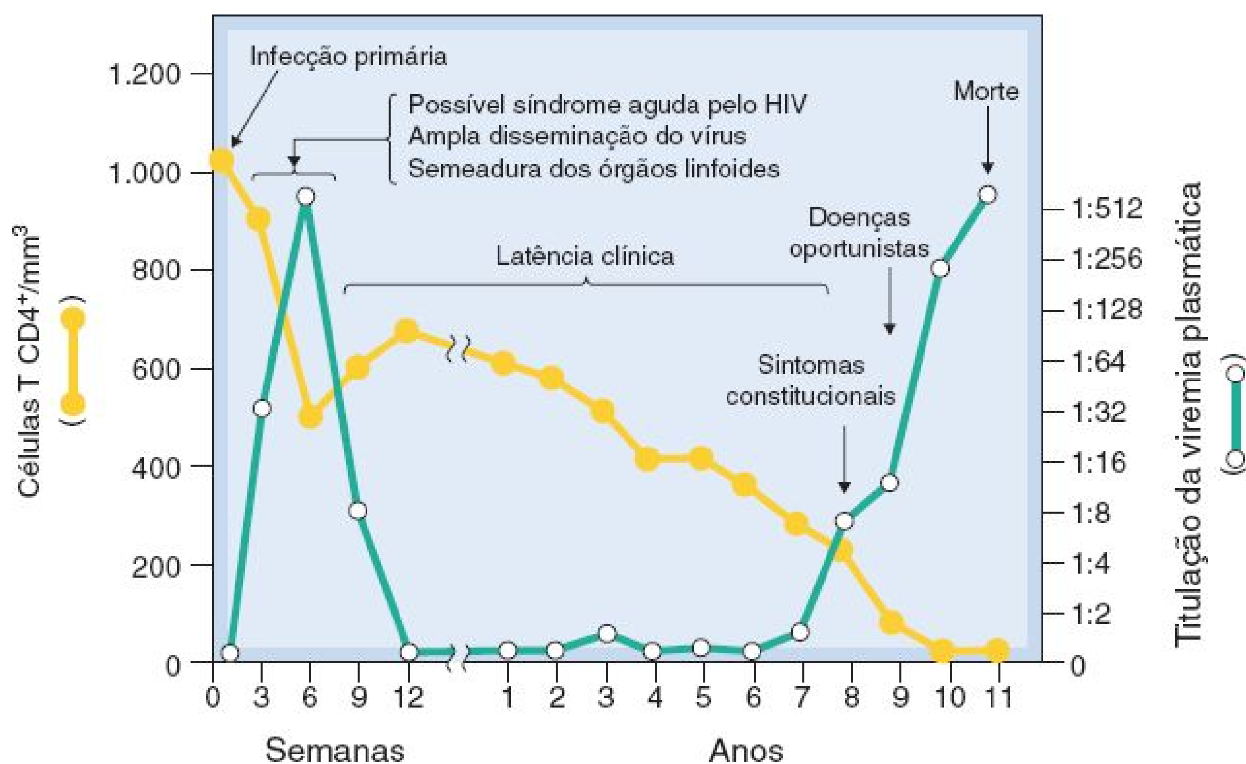


Figura 53.4 **Esboço esquemático da evolução da infecção pelo HIV.** A titulação da célula T $CD4^+$ é frequentemente expressa como células/mm^3. (Adaptada de Pantaleo *et al*., 1993.)

Tabela 53.2 **Fármacos usados para tratar infecções virais.**

Uso comum	Fármaco	Mecanismo de ação	Comentários
Citomegalovírus	Cidofovir, foscarnete, ganciclovir, valganciclovir	Análogos dos nucleosídios ou nucleotídios e outros fármacos que inibem a DNA-polimerase	EA GI múltiplos e outros
Hepatite B	Adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir	Análogos dos nucleosídios ou nucleotídios e outros fármacos que inibem a transcriptase reversa	EA GI múltiplos e outros comuns
Hepatite C	Daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, ritonavir	Inibidores da protease NS 5A	O ritonavir atrasa o metabolismo de outros fármacos e aumenta os seus efeitos. EA múltiplos são comuns. O ledipasvir é usado como parte de uma combinação de dose fixa com o sofosbuvir
	Boceprevir, paritaprevir, simeprevir, telaprevir	Inibidores da protease NS 3/4A	
	Dasabuvir, sofosbuvir	Inibidores da RNA-polimerase NS 5B	
	Ribavirina	Análogo de nucleosídio: mecanismo incerto	Também usado para outras infecções virais. EA múltiplos são comuns
Hepatites B e C	Alfainterferona, alfapeginterferona	Imunoestimulante	EA "semelhante a gripe" comum
Herpes	Aciclovir, fanciclovir (PD), idoxuridina, penciclovir, valaciclovir	Nucleosídios e outros inibidores da DNA-polimerase viral	EA múltiplos são comuns. Idoxuridina usada de forma tópica oftálmica
	Inosina pranobex	Imunomodulador	EA metabólicos
Influenza A e B	Oseltamivir	Inibidor da neuraminidase	Deve ser administrado nos primeiros 2 dias após a infecção.

			Efeitos adversos GI são comuns
	Zanamivir	Inibidor da neuraminidase	Deve ser administrado nos primeiros 2 dias após a infecção. Usado em pacientes imunocompetentes. EA comuns incluem eritema
	Amantadina	Bloqueador de canais iônicos no vírus	Apenas influenza A (raramente usado na atualidade)
Vírus sincicial respiratório	Palivizumabe	Contra proteínas virais importantes para a internalização nas células	A ribavirina também é usada

GI, gastrintestinal; *PD, profármaco; EA, efeitos adversos.*

(Dados de várias fontes, incluindo BNF 2017.)

Tabela 53.3 **Fármacos usados para tratar a infecção pelo HIV.**

Fármaco	**Mecanismo de ação**	**Comentários**
Abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina	Inibidores nucleosídicos ou nucleotídicos da transcriptase reversa	Os primeiros fármacos anti-HIV. EA múltiplos, especialmente GI e metabólicos (p. ex., acidose láctica), são comuns
Efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina	Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	EA múltiplos são comuns. Ineficaz contra HIV-2
Atazanavir, darunavir, fosamprenavir (PD), indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	Inibidores da protease	Lipodistrofia e muitos EA GI-relacionados são comuns
Enfuvirtida	Inibidor da fusão do HIV com as células do hospedeiro	Frequentemente usado para tratar infecções resistentes. EA múltiplos

		comuns
Dolutegravir, elvitegravir, raltegravir	Inibidor da integrase do HIV	EA múltiplos comuns
Maraviroque	Antagonista do receptor da quimiocina (CCR5)	HIV CCR5-dependente. EA GI comuns
Cobicistate	Estimulador farmacocinético	Sem atividade antiviral, mas prolonga a ação do atazanavir e do darunavir

Estes fármacos são, por vezes, administrados isoladamente, sendo a maior parte administrada em combinações que podem ser alteradas para evitar problemas de toxicidade, ou se o tratamento for interrompido ou falhar.

GI, gastrintestinal; *PD*, profármaco; *EA*, efeitos adversos.

(Dados de várias fontes, incluindo BNF 2017.)

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Estes incluem *análogos de nucleosídios* ou de *nucleotídios*, exemplificados pela **zidovudina** e pelo **tenofovir**, respectivamente. Os nucleosídios são primeiro fosforilados nos nucleotídios correspondentes e podem, então, atuar como falsos substratos, sendo posteriormente fosforilados novamente pelas enzimas da célula hospedeira e incorporados na cadeia de DNA crescente, mas causando a terminação da cadeia. A γ-DNA-polimerase na mitocôndria das células do hospedeiro também é suscetível à inibição por esses agentes. A α-DNA-polimerase dos mamíferos é relativamente resistente, mas alguns efeitos podem ser observados em doses elevadas, e a inibição das enzimas da polimerase do hospedeiro pode ser a base de alguns efeitos indesejados. A principal utilidade desses fármacos é o tratamento do HIV, porém vários também oferecem atividade útil contra outros vírus (p. ex., hepatite B, que, embora não seja um retrovírus, utiliza uma transcriptase reversa para sua replicação).

Zidovudina

A **zidovudina** (ou **azidotimidina** [AZT]) foi o primeiro fármaco introduzido para o tratamento de infecções pelo HIV e, ainda hoje, é importante na terapia. Ela pode prolongar a vida dos indivíduos infectados com HIV e diminuir a demência associada a essa doença. Administrada durante a gravidez e depois ao bebê recém-nascido, pode reduzir a transmissão mãe-bebê em mais de 20% dos casos. Em geral, a zidovudina é administrada oralmente, 2 a 3 vezes/dia, mas também pode ser administrada por infusão intravenosa. Sua meia-vida é de 1 hora, mas a meia-vida intracelular do trisfosfato ativo é de 3 horas. A concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é de 65% do nível plasmático. A maior parte do fármaco é metabolizada em glicuronídio inativo no fígado, sendo apenas 20% da forma ativa eliminada na urina.

Em virtude de sua rápida mutação, o vírus é um alvo constantemente em movimento e a resistência se desenvolve com o uso a longo prazo de zidovudina, particularmente na doença em estágio final. Além disso, as cepas resistentes podem ser transferidas entre indivíduos. Outros fatores subordinados à perda de eficácia do fármaco são a diminuição da ativação da zidovudina para o trisfosfato e o aumento da carga viral enquanto a redução da resposta imunológica do hospedeiro diminui.

Os efeitos adversos incluem alterações GI (p. ex., náuseas, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (algumas vezes, anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como o risco de acidose láctica (possivelmente secundária à toxicidade mitocondrial) em alguns pacientes. Todos esses efeitos são compartilhados por esse grupo inteiro de fármacos, em maior ou menor amplitude.

Atualmente, outros fármacos antivirais desse grupo já estão aprovados, incluindo **abacavir**, **adefovir dipivoxila**, **didanosina**, **entricitabina**, **entecavir**, **lamivudina**, **estavudina**, **telbivudina** e **tenofovir**, que são usados para a hepatite B e para tratamento.

INIBIDORES NΓO NUCLEOSHDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são compostos quimicamente diversos, que se ligam à enzima transcriptase reversa nas proximidades do local catalítico, inativando-a. A maioria também consiste em indutores, substratos ou inibidores, em graus variados, das enzimas hepáticas do grupo citocromo P450 (ver Capítulo 10). Atualmente, os fármacos disponíveis incluem **efavirenz** e **nevirapina**, além de compostos relacionados, como **etravirina** e **rilpivarina**.

O **efavirenz** (meia-vida plasmática de aproximadamente 50 horas) é administrado oralmente, 1 vez/dia. Está 99% ligado à albumina plasmática, e sua concentração no LCR é de cerca de 1% da plasmática. Contudo, seus principais efeitos adversos são insônia, pesadelos e, algumas vezes, sintomas psicóticos. É teratogênico.

A nevirapina tem boa biodisponibilidade oral e penetra no LCR. É metabolizada no fígado, e o metabólito é eliminado na urina. A nevirapina pode evitar a transmissão mãe-bebê de HIV.

Os *efeitos adversos* incluem exantema (comum), assim como uma gama de outros sintomas.

INIBIDORES DA PROTEASE

Nas infecções pelo HIV e em muitas outras infecções virais, o mRNA transcrito a partir do pró-vírus é traduzido em *poliproteínas* bioquimicamente inertes. Uma protease específica do vírus, então, converte as poliproteínas em várias proteínas estruturais e funcionais pela clivagem nas posições apropriadas (ver Figura 53.3). Como essa protease não ocorre no hospedeiro, é alvo útil à intervenção quimioterápica. A infecção pelo HIV gera duas dessas proteínas, chamadas *Gag* e *Gag-Pol*. Inibidores de protease específicos ligam-se ao local onde a clivagem ocorre, tendo o seu uso, em combinação com os inibidores da transcriptase reversa, transformado a terapia da AIDS. No caso do vírus da hepatite C, dois alvos de protease também foram identificados, *proteína não estrutural (NS) 3*, uma protease de serina, e *NS 5A*, que parece atuar como uma proteína acessória para a NS3. Exemplos de inibidores de protease atuais são mostrados nas Tabelas 53.2 e 53.3.

O **darunavir**, um exemplo típico, liga-se fortemente às proteases específicas de retropepsina do HIV-1 e HIV-2, inativando o local catalítico.

O **ritonavir** atua de modo semelhante, mas também inibe as enzimas P450 que metabolizam esses fármacos, potencializando a sua atividade, e por essa razão é muitas vezes administrado em combinação com outros inibidores da protease (p. ex., **lopinavir**).

Os *efeitos adversos* compartilhados pelos integrantes desse grupo incluem alterações GI (p. ex., náuseas, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (às vezes anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o SNC (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como risco de hiperglicemia.

As *interações farmacológicas* são numerosas, clinicamente importantes e imprevisíveis. Tal como ocorre com outros fármacos antirretrovirais, é essencial pesquisar possíveis interações antes de prescrever qualquer outro medicamento a pacientes que estejam recebendo tratamento antirretroviral.

INIBIDORES DA DNA-POLIMERASE

■ Aciclovir

O desenvolvimento do fármaco-referência **aciclovir** (ver Tabela 53.2) iniciou a era da terapia antiviral efetiva seletiva. Típico dos fármacos desse grupo, trata-se de um derivado da guanosina, convertido em monofosfato pela timidinoquinase viral. Essa enzima viral é muito mais efetiva em realizar a fosforilação do que as enzimas da célula hospedeira; assim, o aciclovir é ativado predominantemente nas células infectadas. As quinases da célula do hospedeiro convertem, então, o monofosfato em trisfosfato, a forma ativa que inibe a DNA-polimerase viral, interrompendo a cadeia nucleotídica. É 30 vezes mais potente contra a enzima do herpes-vírus do que contra a enzima do hospedeiro. O trisfosfato de aciclovir é inativado dentro das células do hospedeiro, presumivelmente pelas fosfatases celulares. Foi relatada a resistência causada pelas modificações nos genes virais que codificam a timidinoquinase ou a DNA-polimerase, e os herpes-vírus simples resistentes ao aciclovir têm sido a causa de pneumonia, encefalite e infecções mucocutâneas em pacientes imunocomprometidos.

O aciclovir pode ser administrado por via oral, intravenosa ou topicamente. Quando administrado por via oral, somente 20% da dose é absorvida. O fármaco é amplamente distribuído, atingindo concentrações

efetivas no LCR. É eliminado pelos rins, em parte por filtragem glomerular e em parte por secreção tubular.

Os *efeitos adversos* são mínimos. A inflamação local pode ocorrer durante a injeção intravenosa se houver extravasamento da solução. A disfunção renal tem sido relatada quando o aciclovir é administrado na forma intravenosa; a infusão lenta reduz o risco. Podem ocorrer náuseas e cefaleia e, raramente, encefalopatia.

Atualmente, existem outros fármacos com ação semelhante à do aciclovir (ver Tabela 53.2). O **foscarnete** alcança o mesmo efeito por meio de um mecanismo ligeiramente diferente.

Uso clínico de fármacos para os herpes-vírus (p. ex., aciclovir, fanciclovir, valaciclovir) 

- Infecções por *varicela-zóster* (catapora, herpes-zóster):
  - Via oral (p. ex., **fanciclovir**), nos pacientes imunocompetentes
  - Via intravenosa (p. ex., na encefalite, **aciclovir**), incluindo nos pacientes imunocomprometidos
- Infecções por *herpes simples*: herpes *genital* (tratamento sistêmico e/ou tópico dependendo da gravidade, se está ou não imunocomprometido e se é ou não um primeiro ataque), herpes *mucocutâneo* (p. ex., aciclovir ou, se não responsivo, **foscarnete**) e *encefalite* herpética (p. ex., aciclovir intravenoso)
- Profilaticamente:
  - Em pacientes que serão tratados com fármacos imunossupressores ou radioterapia e que correm risco de infecção pelo herpes-vírus devido à reativação do vírus latente
  - Em indivíduos que sofrem de recorrências frequentes de infecção genital pelos herpes-vírus simples
- *Citomegalovírus (CMV)*
  - O CMV, embora seja um herpes-vírus, é menos sensível ao aciclovir do que o *herpes simples* ou o *herpes-zóster*. O **valaciclovir** está autorizado para a prevenção do CMV durante a imunossupressão após transplante de órgão. O **ganciclovir** e o **valganciclovir** são mais ativos contra o CMV do que o aciclovir, mas são mais tóxicos; eles são usados por especialistas para problemas graves como a retinite por CMV em pacientes com AIDS.

INIBIDORES DE NEURAMINIDASE E INIBIDORES DE DESMONTAGEM DO CAPSHDIO VIRAL

A neuraminidase viral é uma das três proteínas transmembrana codificadas pelo genoma do vírus influenza. A infecção por esses vírus RNA começa

com a ligação da hemaglutinina viral aos resíduos do ácido neuramínico (siálico) nas células do hospedeiro. A partícula viral, então, entra na célula por endocitose. O endossomo é acidificado após o influxo de H^+ por intermédio de outra proteína viral, o *canal iônico M2*. Isso facilita a desmontagem da estrutura viral, permitindo que o RNA entre no núcleo do hospedeiro, iniciando, assim, a etapa de replicação viral. Os vírions recém-replicados escapam da célula do hospedeiro por brotamento através da membrana celular. Isso é promovido pela neuraminidase viral por meio da ruptura das ligações entra a capa de partículas e o ácido siálico do hospedeiro. A neuraminidase viral faz isso pela alteração das ligações entre a capa viral e o ácido siálico do hospedeiro.

Os inibidores de neuraminidase **oseltamivir** e **zanamivir** são ativos contra os vírus influenza A e B, e estão licenciados para uso nos estágios iniciais da infecção, ou quando o uso da vacina é impossível. O zanamivir está disponível como pó para inalação, e o oseltamivir, como preparação oral. Embora o oseltamivir seja “armazenado” pelos governos quando há previsão de pandemias de gripe (p. ex., gripe “suína” [H1N1]), os ensaios clínicos sugerem que sua eficácia em reduzir a gravidade da doença é muito limitada.

Os *efeitos adversos* do oseltamivir incluem sintomas GI (náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia), porém esses são menos frequentes e graves na preparação para inalação. O zanamivir geralmente causa erupção cutânea.

A **amantadina**,[3] fármaco bastante antigo (1966) e raramente recomendado na atualidade, bloqueia, de modo efetivo, os canais iônicos M2, inibindo, assim, a reorganização viral. Trata-se de uma substância ativa sobre o vírus influenza A (um vírus de RNA), porém não exerce ação sobre o vírus influenza B. Administrada oralmente, a amantadina é bem absorvida, alcança níveis elevados nas secreções (p. ex., saliva) e a maior parte é eliminada sem alteração pelos rins. É possível sua administração na forma aerossol.

Os *efeitos adversos* são relativamente infrequentes, ocorrendo em 5 a 10% dos pacientes, e não são graves. Tonturas, insônia e fala arrastada são os mais comuns.

FБRMACOS QUE ATUAM POR MEIO DE OUTROS MECANISMOS

A **enfuvirtida** inibe a fusão do HIV com a célula hospedeira. Em geral, o fármaco é administrado por meio de injeção subcutânea, em combinação com outros, para o tratamento de infecções causadas pelo HIV quando a resistência se torna um problema ou quando o paciente se mostra intolerante a algum outro fármaco antirretroviral.

Os *efeitos adversos* incluem sintomas semelhantes aos da gripe, efeitos centrais como cefaleia, tontura, alterações de humor, efeitos GI e, algumas vezes, reações de hipersensibilidade.

O **ratelgravir** e agentes relacionados atuam inibindo a integrase do HIV, a enzima que integra o DNA viral ao genoma do hospedeiro durante a formação do pró-vírus. É empregado no tratamento de infecções causadas pelo HIV, como parte da terapia combinada, e costuma ser reservado aos casos cujo vírus se mostra resistente a outros agentes antirretrovirais.

Maraviroque. O CCR5, juntamente com o CXCR4, é receptor para quimiocinas na superfície das células que tem sido explorado por algumas espécies de HIV para ganhar acesso às células (ver anteriormente). Nos pacientes que hospedam espécies "R5", é possível utilizar o antagonista do receptor de quimiocina maraviroque, em combinação com fármacos antirretrovirais mais convencionais. Esse fármaco representa um novo conceito da terapia do HIV (Dhami *et al.*, 2009) e é o único fármaco de seu tipo disponível no momento. Atualmente, sua utilização, em combinação com outros fármacos antirretrovirais, está restrita às infecções por HIV com tropismo para o CCR5 em pacientes previamente tratados com outros antirretrovirais.

BIOFБRMACOS ANTIVIRAIS

Os biofármacos que vêm sendo usados na luta contra as infecções virais incluem as preparações com imunoglobulina, IFN e anticorpos monoclonais.

■ Imunoglobulinas

As imunoglobulinas contêm anticorpos contra vários vírus presentes na população. Os anticorpos são direcionados contra o envelope viral e podem

“neutralizar” alguns vírus, evitando sua ligação com as células do hospedeiro. Se usadas no início dos sinais e sintomas, podem atenuar ou evitar sarampo, hepatite infecciosa, rubéola, raiva ou poliomielite. A globulina *hiperimune*, específica sobre alguns vírus, é usada nos casos de hepatite B, varicela-zóster e raiva.

■ Palivizumabe

Relacionado em termos de seu mecanismo de ação com as imunoglobulinas, o **palivizumabe**, anticorpo monoclonal (ver Capítulo 5), está direcionado contra uma glicoproteína na superfície do vírus sincicial respiratório. É administrado na forma de injeção intramuscular, sob a supervisão de um especialista, em crianças que apresentam alto risco, a fim de prevenir a infecção por esse organismo.

■ Interferonas

As interferonas são uma família de proteínas indutíveis sintetizadas pelas células dos mamíferos e já comercialmente produzidas por meio da adoção da tecnologia do DNA recombinante. Há pelo menos três tipos – α, β e γ –, constituindo uma família de hormônios envolvidos no crescimento e na regulação celular, com modulação das respostas imunológicas. A **IFN-γ**, denominada *interferona imunológica*, é produzida principalmente pelos linfócitos T, como parte da resposta imunológica contra antígenos virais e não virais, esses últimos incluindo as bactérias e seus metabólitos, *Rickettsia*, protozoários, polissacarídios fúngicos e uma variedade de substâncias químicas poliméricas, além de outras citocinas. As **IFN-α** e **IFN-β** são produzidas pelos linfócitos B e T, pelos macrófagos e pelos fibroblastos em resposta à presença de vírus e de citocinas. As ações gerais das IFN estão descritas, de forma sucinta, nos Capítulos 7 e 19.

As IFN ligam-se a receptores gangliosídicos específicos nas membranas celulares do hospedeiro. Induzem, nos ribossomos das células do hospedeiro, a produção de enzimas que inibem a translação do mRNA nas proteínas virais, interrompendo, assim, a replicação viral. Têm amplo espectro de ação e inibem a replicação da maior parte dos vírus *in vitro*. Administradas na forma intravenosa, as IFN têm meia-vida de 2 a 4 horas. Não cruzam a barreia hematencefálica.

A **alfainterferona 2a** é empregada no tratamento das infecções por hepatite B e nos sarcomas de Kaposi relacionados com a AIDS; a **alfainterferona 2b** é usada na hepatite C (uma infecção viral crônica que pode progredir insidiosamente em pessoas aparentemente saudáveis, levando a doença hepática em fase terminal ou câncer hepático). Há relatos de que as IFN podem evitar a reativação dos herpes-vírus simples após a secção da raiz do trigêmeo em animais e também a disseminação do herpes-zóster em pacientes portadores de câncer. As preparações de IFN conjugadas com polietilenoglicol (IFN peguiladas) têm um tempo de vida mais prolongado na circulação.

Os *efeitos adversos* são comuns e assemelham-se aos sintomas da gripe (que são mediados pela liberação de citocinas), incluindo febre, lassidão, cefaleia e mialgia. As injeções repetidas provocam mal-estar crônico. Também podem ocorrer depressão da medula óssea, erupções cutâneas, alopecia e alterações nas funções cardiovascular, tireoidiana e hepática.

OUTROS AGENTES

Os imunomoduladores são fármacos que atuam pela modulação da resposta imunológica aos vírus ou adotam um mecanismo imunológico para transformar um vírus, ou outro microrganismo, em alvo. A **inosina pranobex** pode interferir na síntese de ácido nucleico viral, mas também apresenta ação imunopotencializadora no hospedeiro. Algumas vezes, é usada para tratar as infecções herpéticas nos tecidos mucosos ou na pele.

A **tribavirina** (**ribavirina**) é um nucleosídio sintético, com estrutura semelhante à da guanosina. O mecanismo de ação exato não é claro, mas ela interfere na síntese de mRNA viral. Enquanto inibe uma ampla gama de vírus de DNA e RNA, incluindo muitos que afetam as vias respiratórias inferiores, tem sido usada principalmente na forma de aerossol ou comprimido para tratar as infecções pelo *vírus sincicial respiratório* (paramixovírus de RNA). Também se mostrou efetiva na hepatite C e na febre de Lassa, uma infecção extremamente grave causada por *arenavírus*. Quando prontamente administrada às vítimas dessa doença, demonstrou reduzir as taxas de mortalidade (em geral, na faixa de 76%) em aproximadamente oito vezes.

Fármacos antivirais 

A maioria dos fármacos antivirais localiza-se nos seguintes grupos:

- *Análogos dos nucleosídios* (ou *nucleotídios*) que inibem a enzima transcriptase reversa viral, impedindo a replicação (p. ex., **lamivudina**, **zidovudina**)
- *Análogos não nucleosídicos* que apresentam o mesmo efeito (p. ex., **efavirenz**)
- *Inibidores de proteases* que impedem o processamento da proteína viral (p. ex., **saquinavir**, **indinavir**)
- *Inibidores da DNA-polimerase viral* que impedem a replicação (p. ex., **aciclovir**, **fanciclovir**)
- *Inibidores da integrase do HIV* que impedem a incorporação do DNA viral ao genoma do hospedeiro (**ratelgravir**)
- *Inibidores da fusão viral com as células* (p. ex., **enfuvirtida**)
- *Inibidores da entrada viral* que bloqueiam o uso de receptores presentes na superfície da célula hospedeira que poderiam ser utilizados como pontos de entrada pelos vírus (**maviroque**)
- *Inibidores da desmontagem da cápsula viral* (p. ex., **amantadina**)
- *Inibidores da neuraminidase* que impedem que o vírus escape das células infectadas (p. ex., **oseltamivir**)
- *Imunomoduladores* que reforçam as defesas do hospedeiro (p. ex., interferonas e **inosina pranobex**)
- *Imunoglobulina e preparações relacionadas* que contêm os anticorpos que neutralizam vários vírus.

TRATAMENTO COMBINADO PARA HIV

Uma vez que as duas principais classes de fármacos antivirais usados para tratar o HIV (inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease) têm mecanismos de ação distintos (ver Figura 53.3), elas podem ser usadas de forma útil em combinação, e isso melhorou drasticamente o prognóstico

da doença. Esse tratamento combinado é conhecido como HAART (do inglês, ***H**ighly **A**ctive **A**ntiretroviral **T**herapy*, tratamento antirretroviral altamente ativo). Uma combinação de HAART típica de três a quatro fármacos envolve dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa com um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa ou com um ou dois inibidores de protease.

Ao se adotar um protocolo de HAART, a replicação do HIV é inibida, a presença no plasma do RNA do HIV é reduzida a níveis não detectáveis e a sobrevida do paciente é significativamente prolongada – tanto que expectativas de vida quase normais podem ser agora conseguidas, dado o diagnóstico rápido e o tratamento com boa adesão do paciente. Este último é um ponto-chave – uma taxa de 95% ou mais é necessária para se conseguir este resultado e prevenir a falha do tratamento. Tal é difícil de alcançar porque os regimes de múltiplas doses diárias são complexos e estes fármacos têm muitos efeitos indesejados. Tendo em vista que o tratamento vitalício é necessário, a "fadiga do tratamento" é um problema real.

Para contornar pelo menos alguns desses problemas, foram criadas várias formulações de "1 vez/dia". A primeira a ser aprovada, a **Atripla®**, compreende uma mistura de dose fixa de inibidores nucleosídicos e não nucleosídicos da transcriptase reversa (tenofovir, entricitabina e efavirenz). Várias outras combinações proprietárias também foram aprovadas com diferentes fármacos constituintes. Estima-se que a mudança para a administração "1 vez/dia" duplique a probabilidade de manter 95% de taxa de adesão, que é crucial para o sucesso do tratamento (Truong *et al.*, 2015).

Podem ocorrer interações adversas entre os fármacos componentes das combinações de HAART, com eventuais variações interindividuais na absorção. Complicações metabólicas e cardiovasculares fazem parte da utilização desses fármacos e representam um problema para os pacientes que necessitam de terapia ao longo da vida (Hester, 2012). Alguns fármacos penetram pouco no cérebro, e isso pode levar à proliferação local do vírus. No momento, há pouca resistência cruzada entre os três grupos de fármacos, mas o vírus apresenta elevada taxa de mutação – de forma que isso pode ser um problema no futuro.

A escolha dos fármacos para tratar gestantes ou lactantes é bastante difícil. Os objetivos principais consistem em evitar lesão no feto e prevenir a transmissão da doença ao neonato. A terapia com zidovudina isoladamente é

com frequência usada nesses casos, e embora a terapia de combinação seja mais eficaz, ela aumenta a chance de toxicidade fetal. Outra área que requer consideração especial é a profilaxia em indivíduos que possam ter sido acidentalmente expostos ao vírus. Foram desenvolvidas algumas diretrizes específicas para esses casos, porém estão além do escopo deste capítulo.

O vírus da AIDS certamente não foi dominado. Não é erradicado pelo tratamento farmacológico, mas com qualquer destes tratamentos torna-se latente no genoma das células T de memória do hospedeiro, pronto a se reativar se a terapia for suspensa.

PERSPECTIVAS PARA NOVOS FБRMACOS ANTIVIRAIS

No início dos anos 1990, existiam apenas cinco fármacos disponíveis para tratar infecções virais, mas esse número aumentou cerca de 10 vezes durante os anos posteriores. A compreensão da biologia dos vírus patogênicos e das suas ações no hospedeiro cresceu consideravelmente, o que levou à descoberta de novos tipos de antivirais, como aqueles que impedem o CCR5 – e possivelmente outros receptores de quimiocinas – de servir como porta de entrada para o HIV. Outra pista potencialmente frutífera são os *inibidores da maturação do HIV* que previnem o processamento proteolítico das proteínas virais por meio da ligação à cadeia polipeptídica em vez da protease em si. Compostos como o **bevirimat** (agora descontinuado) têm como alvo o precursor da poliproteína Gag. Uma vez que esta é a principal proteína estrutural responsável pela montagem e pelo brotamento das partículas dos vírions, o fármaco inibe eficazmente a replicação (Salzwedel *et al.*, 2007). A jornada por mais antivirais novos continua, e as técnicas de biologia computacional estão sendo aplicadas para prever a resistência aos fármacos existentes com base no fenótipo do HIV, a fim de melhorar a qualidade do tratamento clínico (Zazzi *et al.*, 2016).

A descoberta e o desenvolvimento de fármacos antivirais e a formulação e a implementação da terapia HAART têm sido um triunfo na luta contra o HIV, transformando a vida de milhões de pessoas de maneira drástica. No entanto, a última arma na luta contra o HIV seria a vacinação. Isso provou ser altamente eficaz no passado contra doenças como a poliomielite e a varíola, e mais recentemente contra o influenza (ambos os tipos), a hepatite B e outros patógenos.

Infelizmente, e apesar de alguns resultados encorajadores em modelos animais, a perspectiva da introdução iminente de uma vacina contra o HIV (e, infelizmente, contra muitos outros vírus) ainda parece muito distante (Pollara *et al.*, 2017). Algum sucesso foi relatado em um ensaio com vacina (RV144), que testou a combinação de duas vacinas que provaram ser ineficazes quando administradas separadamente (Rerks-Ngarm *et al.*, 2017). Embora os benefícios verificados no ensaio fossem posteriormente questionados (Desrosiers, 2017), outro ensaio (HVTN 702) usando a mesma vacina está atualmente em curso na África do Sul enquanto este livro é produzido.

Parte do problema na concepção de vacinas é a *deriva antigênica*, um processo pelo qual o vírus sofre mutações, apresentando, assim, mudança de estruturas antigênicas e minimizando a probabilidade de uma resposta imune eficaz e duradoura. Uma vacina que induz produção de *anticorpos de neutralização amplos* pelo hospedeiro é hoje considerada como o objetivo-chave. O problema das vacinas para o HIV é objeto de numerosas revisões (ver, por exemplo, Cohen e Frahm, 2017).

Mecanismos farmacêuticos para as infecções pelo HIV 

- Inibidores da transcriptase reversa (ITR):
  - Os *ITR análogos de nucleosídios* (ou *nucleotídios*) são fosforilados pelas enzimas da célula do hospedeiro para gerar o 5′-trifosfato, que compete com os trifosfatos celulares equivalentes do hospedeiro, os quais são os substratos essenciais à formação do DNA proviral pela transcriptase reversa viral (os exemplos são a **zidovudina** e o **abacavir**); são usados em combinação com os inibidores de protease
  - Os *ITR não nucleosídicos* são compostos quimicamente diversos que se ligam à transcriptase reversa próximo ao local catalítico, desnaturando-a; um exemplo é a **nevirapina**
- Os inibidores de protease inibem a clivagem da proteína viral nascente nas proteínas funcionais e estruturais. Com frequência, são usados em combinação com os ITR. Um exemplo é o **saquinavir**
- O tratamento combinado é essencial no tratamento do HIV, compreendendo, basicamente, dois ITR nucleosídicos com um ITR não nucleosídico ou com um ou dois inibidores de protease. Outros fármacos, como o inibidor de integrase do HIV **ratelgravir**, o antagonista de receptores de quimiocinas **maviroque** e o inibidor de fusão do HIV **enfuvirtida**, também podem ser utilizados nesses esquemas de combinação terapêutica. Terapias de combinação “1 vez/dia” melhoram bastante a adesão dos pacientes.

Tratamento do HIV/AIDS 

- O tratamento atual (supervisionado por médicos especialistas) não é curativo, mas tem como objetivo a melhora da quantidade e qualidade de vida usando tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART). Este consiste na combinação de fármacos (p. ex., dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa com um inibidor não nucleosídio da transcriptase reversa ou com um inibidor da protease estimulado ou um inibidor da integrase). Fármacos com efeitos terapêuticos sinérgicos ou aditivos são selecionados para minimizar o surgimento de resistência, minimizar a toxicidade e otimizar a adesão à terapia ao longo da vida
- A carga viral plasmática e a contagem de células $CD4^+$ são monitoradas; a sensibilidade viral é determinada antes de iniciar o tratamento e antes de mudar os fármacos se a carga viral aumentar
- O tratamento é iniciado com base na contagem de células $CD4^+$ e tem como objetivo reduzir a carga viral tanto quanto possível pelo maior período de tempo possível
- Situações especiais (p. ex., profilaxia após exposição acidental via picada com agulha, tratamento de crianças e durante a gravidez) são mais bem manejadas por especialistas.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Infecções virais em geral

Hanazaki, K., 2004. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: a review. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 3, 63–70. (*Revisão do uso da IFN e da lamivudina, de modo isolado ou combinado, no tratamento dessa infecção viral*)

Lauer, G.M., Walker, B.D., 2001. Hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 345, 41–52. (*Revisão abrangente da patogênese, das características clínicas, da história natural e do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C*)

Schmidt, A.C., 2004. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. Drugs 64, 2031–2046. (*Revisão útil da biologia da gripe, juntamente com uma ampla avaliação dos tratamentos farmacológicos, seus mecanismos de ação e custo econômico*)

Whitley, R.J., Roizman, B., 2001. Herpes simplex virus infections. Lancet 357, 1513–1518. (*Revisão concisa do ciclo de duplicação do vírus, da patogênese das infecções causadas pelo herpes-vírus simples e do tratamento dessa doença*)

Infecções pelo HIV

Barber, D.L., Wherry, E.J., Masopust, D., et al., 2006. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 439, 682–687. (*Aborda o potencial mecanismo por meio do qual a exaustão das células T pode ser revertida*)

Jansen, C.A., Piriou, E., Bronke, C., et al., 2004. Characterisation of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1 infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors. Clin. Immunol. 11, 299–309.

Levy, J.A., 2001. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. Trends Immunol. 22, 312–316. (*Ressalta o papel da imunidade inata na resposta ao HIV; exposição clara acerca dos diversos componentes dos sistemas imunes inato e adaptativo, bem como do papel da resposta mediada pelas células T CD8+ não citotóxicas ao HIV*)

Moss, J.A., 2013. HIV/AIDS review. Radiol. Technol. 84, 247–267. (*Este artigo foi escrito para atualizar radiologistas e técnicos de radiologia, consistindo, desse modo, em excelente introdução a todas as matérias relacionadas com HIV/AIDS. Altamente recomendado*)

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. Nat. Immunol. 2, 116–122. (*Excelente descrição das interações do vírus com o sistema imunológico*)

Norris, P.J., Moffett, H.F., Brander, C., et al., 2004. Fine specificity and cross-clade reactivity of HIV type 1 Gag-specific $CD4^+$ T cells. AIDS Res. Hum. Retroviruses 20, 315–325.

Pantaleo, G., Graziosi, C., Fauci, A.S., 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 328, 327–335.

Schutze, N., 2004. siRNA technology. Mol. Cell. Endocrinol. 213, 115–119. (*Artigo que explica o conceito de siRNA*)

Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., et al., 2000. Viral subversion of the immune system. Annu. Rev. Immunol. 18, 861–926. (*Extensa revisão, escrita de forma clara, sobre os vários mecanismos por meio dos quais os vírus iludem a detecção e a destruição pelo sistema imunológico do hospedeiro*)

Mecanismos de ação dos fármacos antivirais

de Clercq, E., 2002. Strategies in the design of antiviral drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 13–24. (*Artigo extraordinário que descreve a lógica por trás das estratégias atuais e futuras para o desenvolvimento de fármacos antivirais*)

Hester, E.K., 2012. HIV medications: an update and review of metabolic complications. Nutr. Clin. Pract. 27, 51–64. (*Lida com os problemas encontrados em muitos pacientes que precisam realizar a terapia HAART durante anos*)

Gubareva, L., Kaiser, L., Hayden, F.G., 2000. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 355, 827–835. (*Abordagem admirável desse tema; resumo de fácil compreensão e diagramas claros do vírus da gripe e de seu ciclo de duplicação; descrição da estrutura e ação do zanamivir e oseltamivir, da resistência a esses fármacos, dos aspectos farmacocinéticos relevantes e da eficácia clínica*)

Tratamento combinado para HIV

Flexner, C., 2000. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40, 649–674. (*Revisão que ressalta a interação dos inibidores de proteases específicas e os potenciais benefícios e desvantagens da terapia dupla*)

Richman, D.D., 2001. HIV chemotherapy. Nature 410, 995–1001. (*Artigo extraordinário; trata da patogênese e da história natural da infecção pelo HIV e do impacto sobre a dinâmica viral e a função imunológica da terapia antirretroviral; discute os principais fármacos antirretrovirais, a resistência do HIV aos fármacos e os alvos para os novos fármacos; excelentes figuras e referências muito abrangentes*)

Truong, W.R., Schafer, J.J., Short, W.R., 2015. Once-daily, single-tablet regimens for the treatment of HIV-1 infection. P T 40, 44–55.

Novas condutas terapêuticas com fármacos antivirais

Barik, S., 2004. Control of nonsegmented negative-strand RNA virus replication by siRNA. Virus Res. 102, 27–35. (*Artigo interessante que explica como a tecnologia do siRNA poderia ser utilizada para inibir a duplicação viral*)

Cohen, K.W., Frahm, N., 2017. Current views on the potential for development of a HIV vaccine. Expert Opin. Biol. Ther. 17, 295–303.

Desrosiers, R.C., 2017. Protection against HIV acquisition in the RV144 Trial. J. Virol. 91, e00905–00917.

Dhami, H., Fritz, C.E., Gankin, B., et al., 2009. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. J. Clin. Pharm. Ther. 34, 147–160. (*Revisão excelente e de fácil leitura sobre essa área. Diagramas úteis*)

Flores-Villanueva, P.O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., et al., 2003. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. J. Immunol. 170, 1925–1929. (*Artigo que lida com o componente hereditário da suscetibilidade/resistência ao HIV; interessante, embora complexo, para não geneticistas*)

Kaufman, D.R., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. Clin. Exp. Immunol. 157, 165–173. (*Este artigo, em conjunto com o de Rhee et al. a seguir, revisa as novas pesquisas que buscam elaborar vacinas anti-HIV melhores por meio do maior entendimento dos sistemas imunes inato e adaptativo. Os textos são um pouco avançados, mas, se você tiver interesse nesse tópico, vale a pena a leitura*)

Kilby, J.M., Eron, J.J., 2003. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. N. Engl. J. Med. 348, 2228–2238. (*Excelente revisão sobre essa estratégia inovadora*)

Kitabwalla, M., Ruprecht, R.M., 2002. RNA interference: a new weapon against HIV and beyond. N. Engl. J. Med. 347, 1364–1368. (*Um artigo da série "Clinical implications of basic research"*)

Moore, J.P., Stevenson, M., 2000. New targets for inhibitors of HIV-1 replication. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 1, 40–49. (*Excelente abordagem dos estágios do ciclo de vida do vírus que poderiam ser suscetíveis a novos fármacos. Apresenta vários compostos químicos potencialmente promissores*)

Pollara, J., Easterhoff, D., Fouda, G.G., 2017. Lessons learned from human HIV vaccine trials. Curr. Opin. HIV AIDS 12, 216–221.

Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Excler, J.L., et al., 2017. Randomized, double-blind evaluation of late boost strategies for HIV-uninfected vaccine recipients in the RV144 HIV vaccine efficacy trial. J. Infect. Dis. 215, 1255–1263.

Rhee, E.G., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: harnessing innate immunity for HIV vaccine development. Clin. Exp. Immunol. 157, 174–180. (*Ver a revisão de Kaufman e Barouch anteriormente*)

Salzwedel, K., Martin, D.E., Sakalian, M., 2007. Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure. AIDS Rev. 9, 162–172.

Zazzi, M., Cozzi-Lepri, A., Prosperi, M.C., 2016. Computer-aided optimization of combined anti-retroviral therapy for HIV: new drugs, new drug targets and drug resistance. Curr. HIV Res. 14, 101–109.

Livros

Pisani, E., 2008. The Wisdom of Whores. Granta Books, London. (*Relato interessante e informativo dos esforços empreendidos por programas HIV pioneiros nos países em*

desenvolvimento, e os muitos obstáculos burocráticos e outros que têm de ser superados. Ver também www.wisdomofwhores.com *legendado 'Of sex and science. Elisabeth Pisani's blog about HIV and other sundry things'. Altamente recomendado*)

Recursos úteis na *web*

http://www.aidsinfo.nih.gov/. (*Site oficial do US National Institute of Health sobre HIV/AIDS. Informações oficiais e atuais sobre cada aspecto dessa doença e seu respectivo tratamento, incluindo dados sobre fármacos e mecanismos de ação, bem como os resultados de ensaios clínicos recentes e os últimos progressos no desenvolvimento de uma vacina. Também inclui links para "apps" sobre o HIV e sua terapia que podem ser baixados. Magnífico*)

http://www.unaids.org/. (*Site oficial do United Nations Programme sobre HIV/AIDS. Foca-se na demografia da epidemia, com vários recursos que trazem para casa o enorme problema de se lidar com essa doença. Prepare-se para ficar chocado*)

[1] Um vírus que pode sintetizar DNA a partir de um modelo de RNA – o reverso da situação normal.

[2] Um tumor causado pela infecção por herpes-vírus 8 humano (HHV8), também conhecido como herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) ou agente KS, foi originalmente descrito por Moritz Kaposi, um dermatologista húngaro que trabalhava na Universidade de Vienna, em 1872. Tornou-se mais amplamente conhecido como uma das doenças definidoras de AIDS nos anos 1980.

[3] Também usada por seus efeitos levemente benéficos na doença de Parkinson (ver Capítulo 41).

54 Fármacos Antifúngicos

CONSIDERA3XES GERAIS

As infecções fúngicas (*micoses*) estão difundidas entre a população. Nos climas temperados, como, por exemplo, no Reino Unido, estão geralmente associadas à pele (p. ex., "pé de atleta") ou às membranas mucocutâneas (p. ex., "sapinhos").[1] Em pessoas saudáveis, são principalmente infecções menores, representando mais um incômodo do que uma ameaça. No entanto, tornam-se um problema mais grave quando o sistema imunológico é comprometido ou quando o organismo ganha acesso à circulação sistêmica. Quando isso ocorre, a infecção pode ser fatal. Neste capítulo, revisaremos de maneira sucinta os principais tipos de infecções fúngicas e discutiremos os fármacos que podem ser usados em seu tratamento.

FUNGOS E INFEC3XES FЬNGICAS

Os fungos são células eucarióticas sem mobilidade. Diferentemente das plantas verdes, não podem realizar fotossíntese e muitos são parasitos ou saprófitos na natureza. Das milhares espécies já caracterizadas, muitas têm importância econômica porque são comestíveis (p. ex., cogumelos), são úteis na manufatura de outros produtos (p. ex., fermentação na fabricação de bebidas e na produção de antibióticos) ou em razão do dano que causam a outros animais, às colheitas ou aos gêneros alimentícios.

Aproximadamente 50 tipos são patogênicos aos seres humanos. Esses organismos estão presentes no meio ambiente ou podem coexistir com os seres humanos como *comensais*, sem causar qualquer risco evidente à saúde. Contudo, desde os anos 1970, tem havido aumento estável na incidência das infecções fúngicas sistêmicas secundárias graves, causando cerca de 2 milhões de mortes por ano, em geral em indivíduos imunologicamente vulneráveis. Um dos fatores contribuintes foi o uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, que erradicam as populações bacterianas não patogênicas, as quais, em geral, competem com os fungos pelos recursos nutricionais. Outras causas incluem a disseminação da AIDS e o uso de imunossupressores e agentes quimioterápicos para o câncer. O resultado foi um aumento da prevalência de *infecções oportunistas*, isto é, infecções que se aproveitam das vulnerabilidades no sistema imune dos hospedeiros. Pessoas idosas ou diabéticas, gestantes e vítimas de queimadura estão particularmente em risco quanto às infecções fúngicas, como, por exemplo, *candidíase*. Infecções sistêmicas fúngicas primárias, antes raras em locais de clima temperado, agora são encontradas com mais frequência devido ao aumento das viagens internacionais.

Os fungos clinicamente importantes podem ser classificados em quatro tipos principais, com base em suas características morfológicas e outras. É de particular significância taxonômica a presença de *hifas* – projeções filamentosas que podem entrelaçar-se para formar um *micélio* complexo, uma estrutura em forma de esteira que confere a aparência característica do mofo. Os fungos são notavelmente específicos na escolha de sua localização preferida. Os principais grupos são:

- Leveduras (p. ex., *Cryptococcus neoformans*)
- Fungos semelhantes à levedura, que produzem estrutura similar ao micélio (p. ex., *Candida albicans*)
- Fungos filamentosos com micélio verdadeiro (p. ex., *Aspergillus fumigatus*)
- Fungos "dimórficos", que, dependendo das limitações nutricionais, podem crescer tanto como leveduras quanto como fungos filamentosos (p. ex., *Histoplasma capsulatum*).[2]

Como regra geral, a maior parte dos fungos causa apenas infecções sistêmicas em indivíduos imunocomprometidos, mas os fungos dimórficos podem infectar indivíduos saudáveis.

Outro organismo, o *Pneumocystis carinii* (atualmente conhecido como *P. jirovecii*), descrito no Capítulo 55, partilha características tanto de protozoários quanto de fungos; trata-se de um importante patógeno oportunista em pacientes com o sistema imunológico comprometido (p. ex., aqueles com AIDS), mas não é suscetível aos fármacos antifúngicos.

A eficácia dos fármacos varia entre os diferentes grupos fúngicos. A Tabela 54.1 traz exemplos de cada tipo de microrganismo e lista algumas das doenças causadas por eles e as opções mais comuns de fármacos.

As infecções fúngicas superficiais podem ser classificadas em *dermatomicoses* e *candidíase*. As dermatomicoses incluem as infecções de pele, cabelo e unhas (*onicomicose*). São frequentemente causadas pelo *Trichophyton, Microsporum* ou *Epidermophyton*, originando eritemas circulares conhecidos como "impingem" ou, genericamente, *tinha* (não confundir com infecções helmínticas genuínas; ver Capítulo 56). A *Tinea capitis* afeta o couro cabeludo; a *Tinea cruris*, a virilha ("coceira de jóquei"); a *Tinea pedis*, os pés ("pé de atleta"); e a *Tinea corporis*, o corpo. A candidíase superficial, causada por um organismo semelhante à levedura, pode infectar as membranas mucosas da boca ("sapinho") ou da vagina, ou, ainda, a pele. As infecções bacterianas secundárias podem complicar a evolução e o tratamento dessas manifestações.

Doenças fúngicas sistêmicas (ou "disseminadas") são muito mais graves que as infecções superficiais. No Reino Unido, a mais comum é a candidíase. Outras situações graves incluem meningite criptocócica, endocardite (particularmente de válvulas artificiais), aspergilose pulmonar e mucormicose rinocerebral. Atualmente, a aspergilose pulmonar invasiva é uma causa importante de morte entre os receptores de transplante de medula óssea ou indivíduos com neutropenia. A colonização pelo *Aspergillus* nos pulmões do paciente com asma ou com fibrose cística pode levar a uma situação similar, denominada *aspergilose broncopulmonar alérgica*.

Tabela 54.1 **Algumas infecções fúngicas clinicamente significativas e uma escolha típica primária de terapia medicamentosa antifúngica.**

Organismo(s) responsável(eis)		Doença(s) principal(ais)	Tratamentos medicamentosos comuns
Leveduras	*Cryptococcus neoformans*	Meningite	Anfotericina, flucitosina, fluconazol
Fungos semelhantes a leveduras	*Candida albicans*	Sapinhos (e outras infecções superficiais)	Fluconazol, itraconazol
		Candidíase sistêmica	Equinocandinas, anfotericina, fluconazol, outros azóis
Fungos filamentosos	*Trichophyton* spp. *Epidermophyton floccosum* *Microsporum spp.*	Todos esses organismos causam infecções na pele e nas unhas, e são referidos como tinhas ou "micose"	Itraconazol, terbinafina, griseofulvina
	Aspergillus fumigatus	Aspergilose pulmonar	Anfotericina, caspofungina, voriconazol, outros azóis
Fungos dimórficos	*Histoplasma capsulatum*	Histoplasmose	Itraconazol, anfotericina
	Coccidioides immitis	Coccidioidomicose	
	Blastomyces dermatitidis	Blastomicose	

Em outras partes do mundo, as infecções fúngicas sistêmicas incluem blastomicose, histoplasmose (que produz calcificações características nas radiografias torácicas), coccidioidomicose e paracoccidioidomicose; estas são frequentemente infecções primárias, ou seja, não são secundárias à redução da função imunológica ou à alteração dos microrganismos comensais.

Além de um estilo de vida livre e flutuante, alguns fungos podem se desenvolver e crescer em *biofilmes*, ou seja, comunidades fúngicas ligadas a

superfícies inertes (p. ex., cateteres) ou vivas (p. ex., implantes). Algumas colônias são altamente resistentes ao estresse e a fármacos antifúngicos, tornando-as muito difíceis de tratar.

FБRMACOS USADOS PARA TRATAR AS INFEC3XES FЪNGICAS

Os agentes terapêuticos atuais podem ser amplamente classificados em dois grupos: o primeiro, composto pelos antibióticos antifúngicos que ocorrem naturalmente, como os *polienos* e as *equinocandinas*, e o segundo, pelos fármacos sintéticos, incluindo os *azóis* e as *pirimidinas fluoradas*. Como muitas infecções são superficiais, há inúmeras preparações tópicas. Muitos agentes antifúngicos são bastante tóxicos e, quando o tratamento sistêmico se faz necessário, esses agentes têm de ser usados frequentemente sob supervisão médica estrita.

A Figura 54.1 mostra os locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.

ANTIBIYTICOS ANTIFЪNGICOS

■ Anfotericina

A **anfotericina** (também chamada de **anfotericina B**) é uma mistura de substâncias antifúngicas derivadas de culturas de *Streptomyces*. Estruturalmente, estas são moléculas muito grandes (“macrolídios”), que pertencem ao grupo poliênico dos agentes antifúngicos.

Assim como ocorre com outros antibióticos poliênicos (ver Capítulo 52), o local de ação da anfotericina é a membrana celular fúngica. O centro hidrofílico da molécula cria um canal iônico transmembrana, causando graves alterações no equilíbrio iônico, incluindo perda de K^+ intracelular, alterando a permeabilidade celular e interrompendo os sistemas de transporte. A anfotericina tem ação seletiva, ligando-se avidamente às membranas dos fungos e de alguns protozoários, menos avidamente às células dos mamíferos e não se ligando de forma alguma às bactérias. A base dessa especificidade relativa é a grande avidez do fármaco pelo *ergosterol*, um esterol da membrana fúngica que não é encontrado nas células animais

(onde o colesterol é o principal esterol). A anfotericina é ativa contra a maioria dos fungos e das leveduras, e representa o padrão-ouro no tratamento das infecções disseminadas causadas por microrganismos, incluindo *Aspergillus* e *Candida*. A anfotericina também reforça o efeito antifúngico da **flucitosina**, oferecendo combinação sinérgica útil.

Aspectos farmacocinéticos

A anfotericina é muito pouco absorvida quando administrada oralmente, e essa via é usada apenas para o tratamento das infecções fúngicas do trato gastrintestinal (GI) superior. Pode ser utilizada topicamente, mas, no caso das infecções sistêmicas, é, em geral, administrada por meio da formulação em lipossomas, ou outras preparações que contenham lipídios, por infusão intravenosa lenta. Isso melhora a farmacocinética e reduz o peso (considerável) dos efeitos adversos.

A anfotericina está fortemente ligada à proteína, penetrando pouco nos tecidos e nas membranas, embora seja encontrada em concentrações bastante elevadas nos exsudatos inflamatórios e possa atravessar a barreira hematencefálica mais prontamente quando as meninges estão inflamadas. A anfotericina intravenosa é essencial no tratamento da meningite criptocócica, muitas vezes com a flucitosina. É eliminada muito lentamente através do rim, sendo seus traços encontrados na urina por 2 meses ou mais após o fim da administração.

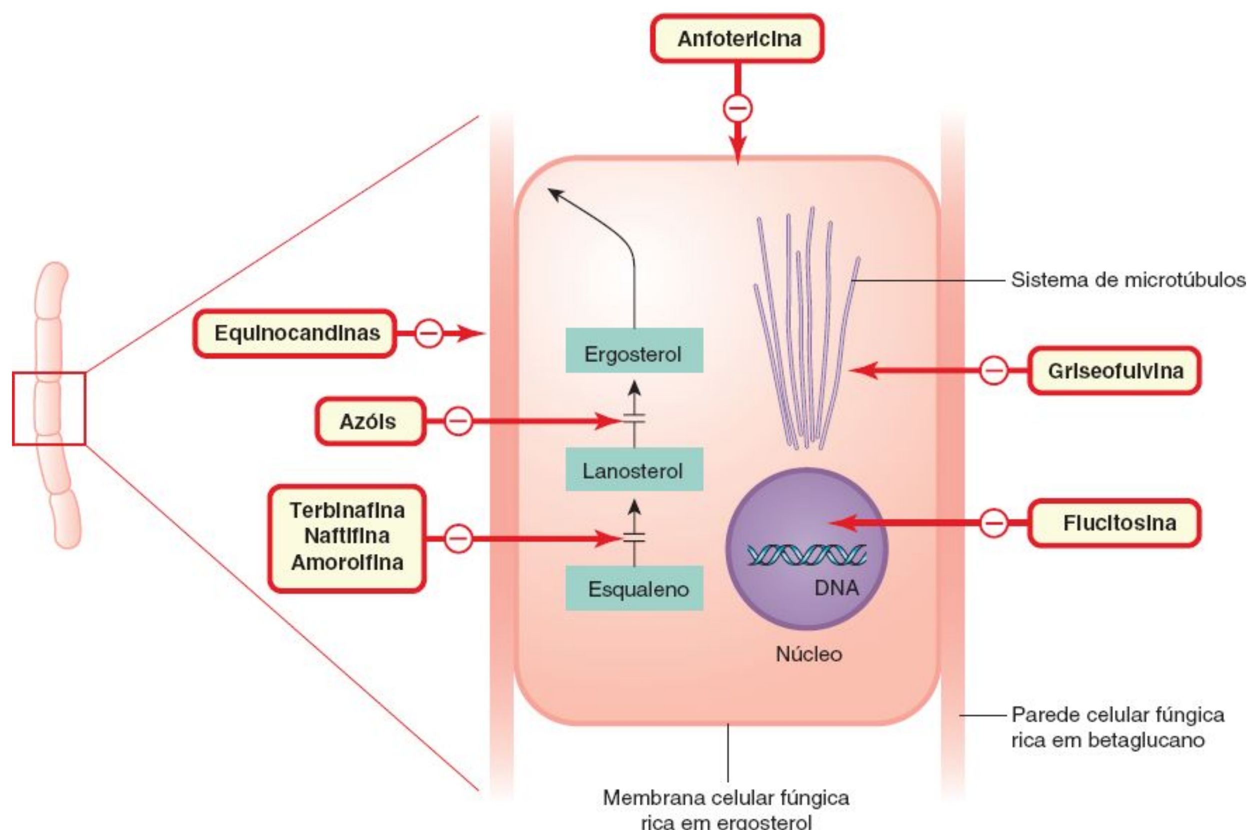


Figura 54.1 Locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns. Os fungos são morfologicamente microrganismos muito diversos, e esse diagrama esquemático de uma célula fúngica "típica" não tem a intenção de ser estruturalmente preciso. Os principais locais de ação dos agentes antifúngicos mais importantes neste capítulo estão indicados como se vê acima nos *quadros com bordas vermelhas*.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns (na verdade, quase invariavelmente) da anfotericina incluem calafrios, febre, tremores e cefaleia que ocorre durante a infusão do fármaco; reações de hipotensão e de anafilaxia ocorrem nos indivíduos mais gravemente afetados. As preparações encapsuladas em lipossomas e complexadas em lipídios (consideravelmente mais caras) não apresentam eficácia superior ao fármaco nativo, mas provocam reações de infusão com muito menos frequência e com menos gravidade.

O efeito adverso mais grave da anfotericina é a toxicidade renal. Em mais de 80% dos pacientes que recebem esse fármaco, ocorre algum grau de redução da função renal; embora isso, em geral, melhore com a interrupção do tratamento, pode permanecer algum comprometimento da filtração glomerular. A hipopotassemia ocorre em 25% dos pacientes devido à ação primária do fármaco, no derrame fúngico, sobre as células tubulares renais, o que leva à perda de potássio e, com frequência, requer suplementação com cloreto de potássio. A hipomagnesemia também ocorre pelo mesmo motivo. Os distúrbios acidobásicos e a anemia podem ser problemas adicionais. Outros efeitos adversos incluem alteração da função hepática e trombocitopenia. O fármaco é irritante para o endotélio das veias e pode causar tromboflebite local. As injeções intratecais podem provocar neurotoxicidade, e as aplicações tópicas causam exantema.

■ Nistatina

A **nistatina** (também chamada de **fungicidina**) é um antibiótico macrolídio poliênico com estrutura similar à da anfotericina e com o mesmo mecanismo de ação. É administrada por via oral, mas não é absorvida através das membranas mucosas ou da pele, e seu uso é limitado principalmente às infecções por *Candida* na pele, nas membranas mucosas e no trato GI. Os *efeitos adversos* podem incluir náuseas, vômito e diarreia.

■ Griseofulvina

A griseofulvina é um agente antifúngico de espectro estreito, isolado das culturas de *Penicillium griseofulvum*. Interfere na mitose pela ligação com os microtúbulos fúngicos. Pode ser usada para tratar as infecções dermatofíticas da pele ou das unhas, quando a administração local se mostrar ineficaz, porém o tratamento precisa ser prolongado. Foi amplamente superada por outros fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

A griseofulvina é administrada oralmente. É pouco hidrossolúvel, e a absorção varia de acordo com o tipo de preparação e, em particular, com o tamanho da partícula. É captada seletivamente pela pele recém-formada e concentrada na queratina. A meia-vida plasmática é de 24 horas, porém fica

retida na pele por muito mais tempo. Potencialmente, induz as enzimas do citocromo P450 e conduz a várias interações farmacológicas clinicamente importantes.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos com o uso de griseofulvina são infrequentes, porém o fármaco pode causar alterações GI, cefaleia e fotossensibilidade. Reações alérgicas (erupções cutâneas, febre) também podem ocorrer. O fármaco não deve ser administrado a gestantes.

■ Equinocandinas

As equinocandinas compõem-se de um anel de seis aminoácidos ligados a uma cadeia lateral lipofílica. Todos os fármacos nesse grupo são modificações sintéticas da **equinocandina B**, que é encontrada naturalmente no *Aspergillus nidulans*. Como grupo, as equinocandinas são fungicidas para a *Candida* e fungistáticas para o *Aspergillus*. Esses fármacos inibem a síntese do 1,3-betaglucano, um polímero de glicose necessário à manutenção da estrutura da parede celular fúngica. Na ausência desse polímero, as células fúngicas perdem a integridade, ocorrendo, então, lise celular. Genes de resistência têm sido identificados na *Candida* (Chen *et al.*, 2011).

A **caspofungina** é ativa *in vitro* sobre uma grande variedade de fungos e mostrou-se efetiva no tratamento da candidíase e de formas da aspergilose invasiva que se revelam refratárias à anfotericina. A absorção oral é pequena e a administração é realizada por via intravenosa, uma vez/dia. A **anidulafungina** é utilizada principalmente no tratamento de candidíase invasiva; mais uma vez, a administração é por via intravenosa. Os principais efeitos adversos de ambos os fármacos incluem náuseas, êmese e diarreia, além de exantema. A relativamente nova **micafungina** também é principalmente utilizada no tratamento da candidíase invasiva. Partilha muitos dos efeitos adversos do grupo, mas também pode causar hepatotoxicidade grave.

AGENTES ANTIFЪNGICOS SINTЙTICOS

Azyis

Os azóis são um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com um amplo espectro de atividade antifúngica. **Clotrimazol**, **econazol**, **fenticonazol**, **cetoconazol**, **miconazol**, **tioconazol** e **sulconazol** (não no Reino Unido) baseiam-se no núcleo imidazol, e **itraconazol**, **posaconazol**, **voriconazol** e **fluconazol** são derivados triazóis.

Os azóis inibem a enzima fúngica 3A do citocromo P450, lanosina 14α-desmetilase, que é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, o principal esterol na membrana celular fúngica. A depleção resultante de ergosterol altera a fluidez da membrana, e isso interfere na ação das enzimas associadas à membrana. O efeito final é a inibição da replicação. Os azóis também inibem a transformação das células de levedura de cândida em hifas – a forma invasiva e patogênica do parasito. A depleção do ergosterol da membrana reduz os locais de ligação da anfotericina.

■ Cetoconazol

O cetoconazol foi o primeiro azol que pôde ser administrado oralmente para tratar as infecções fúngicas sistêmicas. É eficaz sobre vários tipos diferentes de microrganismos (ver Tabela 54.1). No entanto, é tóxico, e a recidiva é comum depois do tratamento aparentemente bem-sucedido. É bem absorvido pelo trato GI e amplamente distribuído através dos tecidos e dos líquidos teciduais, mas não atinge concentrações terapêuticas no sistema nervoso central (SNC), exceto no caso de serem administradas doses elevadas. É metabolizado no fígado e eliminado na bile e na urina. Sua meia-vida no plasma é de 8 horas.

Efeitos adversos

O maior risco do cetoconazol é a toxicidade hepática, que, embora rara, pode mostrar-se fatal. A função hepática é monitorada antes e depois do tratamento. Outros efeitos adversos são as alterações GI e o prurido. Foi relatada a inibição da síntese de esteroides adrenocorticais e de testosterona com doses elevadas, a última resultando em ginecomastia em alguns pacientes. Pode haver interações adversas com outros fármacos. A **ciclosporina** e o **astemizol** competem com o cetoconazol para a função mista das enzimas oxidases do citocromo P450, causando aumento das concentrações plasmáticas de cetoconazol e frequentemente dos próprios

fármacos com que interage. Os antagonistas dos receptores H_2 de histamina e os antiácidos diminuem a absorção do cetoconazol e a **rifampicina** reduz a concentração plasmática por indução de enzimas metabolizantes.

■ Fluconazol

O fluconazol é bem absorvido e pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Alcança concentrações elevadas no líquido cefalorraquidiano e nos líquidos oculares, sendo usado para tratar a maioria dos tipos de meningite fúngica. As concentrações fungicidas também são alcançadas no tecido vaginal, na saliva, na pele e nas unhas. Tem meia-vida de aproximadamente 25 horas e é eliminado sem alterações, principalmente na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos, que, em geral, são brandos, incluem náuseas, cefaleia e dor abdominal. Todavia, lesões esfoliativas da pele (incluindo ocasionalmente a síndrome de Stevens-Johnson)[3] foram observadas em alguns indivíduos – inicialmente, nos pacientes com AIDS que foram tratados com múltiplos fármacos. Relatou-se hepatite, embora isso seja raro, e o fluconazol, nas doses comumente usadas, não inibe a esteroidogênese e o metabolismo hepático do fármaco na mesma extensão que ocorre com o cetoconazol.

■ Itraconazol

O itraconazol é ativo contra uma série de dermatófitos. Pode ser administrado por via oral, porém, depois da absorção (que é variável), sofre extensa metabolização hepática. É altamente lipossolúvel (e insolúvel na água), e há uma formulação na qual o fármaco é retido dentro de bolsas de betaciclodextrina. Nessa forma, o itraconazol pode ser administrado de forma intravenosa, superando, assim, o problema da absorção variável pelo trato GI. Administrado oralmente, sua meia-vida é de cerca de 36 horas, e é eliminado na urina. Não penetra no líquido cefalorraquidiano.

Efeitos adversos

Os efeitos mais graves são hepatoxicidade e síndrome de Stevens-Johnson. Podem ocorrer alterações GI, cefaleia e reações alérgicas da pele. Não foi relatada inibição da esteroidogênese. As interações de fármacos ocorrem como resultado da inibição das enzimas do citocromo P450 (similares ao cetoconazol).

■ Miconazol

O miconazol é, em geral, utilizado de forma tópica (frequentemente como gel) no caso de infecções orais e outras infecções do trato GI, ou em infecções fúngicas da pele ou das mucosas. Se ocorrer absorção sistêmica significativa, as interações farmacológicas podem ser um problema.

■ Outros azyis

Clotrimazol, econazol, tioconazol e sulconazol são usados apenas em aplicação tópica. O clotrimazol interfere no transporte de aminoácidos para o interior do fungo por ação na membrana celular. É ativo contra uma ampla gama de fungos, incluindo a cândida. Algumas vezes, esses fármacos são combinados com glicocorticoides anti-inflamatórios (ver Capítulo 27). O posacanazol e o voriconazol são usados principalmente no tratamento de infecções invasivas que ameacem a vida dos indivíduos, como a aspergilose.

Outros f6rmacos antifъngicos

A **flucitosina** é um agente antifúngico sintético ativo por via oral que se mostra efetivo contra uma gama limitada (principalmente leveduras) de infecções fúngicas sistêmicas. Em células fúngicas, mas não humanas, é convertido ao antimetabólito 5-fluoruracila, que inibe a timidilato sintetase e, como tal, a síntese de DNA (ver Capítulos 6 e 57). Se administrada de maneira isolada, comumente a resistência ao fármaco ocorre durante o tratamento, de modo que é, em geral, combinada com a anfotericina no caso de infecções sistêmicas graves, como a candidíase e a meningite criptocócica.

Embora também possa ser usada por via oral, a flucitosina costuma ser administrada por infusão intravenosa (porque tais pacientes estão frequentemente muito doentes para tomar os medicamentos por via oral). É

amplamente distribuída por todos os líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano. Cerca de 90% são eliminados sem alteração pelos rins, e a meia-vida plasmática é de 3 a 5 horas. A dosagem deve ser reduzida se a função renal estiver comprometida.

Os *efeitos adversos* incluem distúrbios GI, anemia, neutropenia, trombocitopenia e alopecia (possivelmente devido à formação de fluoruracila [ver Capítulo 57] pela ação das bactérias intestinais sobre a flucitosina), mas estes, em geral, são controláveis. Relata-se que a uracila diminui os efeitos tóxicos sobre a medula óssea sem prejudicar a ação antimicótica. Foi relatada hepatite, porém isso é raro.

A **terbinafina** é um composto fungicida queratinofílico, altamente lipofílico, ativo em uma ampla gama de patógenos da pele. É particularmente útil nas infecções das unhas. Atua inibindo, de modo seletivo, a enzima *esqualenoepoxidase*, que está envolvida na síntese do ergosterol a partir do esqualeno na parede celular fúngica. O acúmulo de esqualeno na célula é tóxico para o microrganismo.

Quando usada para tratar infecções fúngicas ou tinhas das unhas, é administrada oralmente, sendo rapidamente absorvida e captada pela pele, pelas unhas e pelo tecido adiposo. Administrada topicamente, penetra na pele e nas membranas mucosas. É metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450 e os metabólitos são eliminados na urina.

Os *efeitos adversos* ocorrem em cerca de 10% dos indivíduos e, em geral, são brandos e autolimitados. Incluem alterações GI, erupções cutâneas, prurido, cefaleia e tonturas. Foram relatadas dores articulares e musculares e, mais raramente, hepatite.

A **naftifina** (não no Reino Unido) tem ação similar à da terbinafina. Entre outros fármacos desenvolvidos, um derivado da morfolina, a **amorolfina**, que interfere na síntese de esterol fúngico, está disponível como esmalte para unha, mostrando-se eficaz nas onicomicoses.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

As infecções fúngicas estão aumentando devido à prevalência da imunossupressão associada à quimioterapia do câncer e ao transplante. Muitos fármacos existentes têm baixa eficácia, e problemas com toxicidade e novas cepas de fungos comensais que se tornaram patológicos estão

emergindo. Além disso, números crescentes de cepas fúngicas estão se tornando resistentes aos fármacos antifúngicos atuais à medida que desenvolvem genes de resistência ou estes adquirem mutações naturais protetoras (embora, felizmente, a resistência farmacológica não seja transferível nos fungos), e a capacidade de algumas espécies de desenvolver biofilmes exacerba esse problema (embora também oferecendo outras oportunidades para a concepção de fármacos; ver de Mello *et al.*, 2017).

Há, portanto, uma necessidade premente de mais antifúngicos. De modo encorajador, novos compostos sintéticos estão em desenvolvimento, incluindo novos fármacos azóis (ver, por exemplo, Zeichner, 2015), bem como mais desenvolvimentos, alguns com novos mecanismos de ação.

O desenvolvimento de novos inibidores do betaglucano foi revisto por Hector e Bierer (2011); novos alvos como a V-ATPase estão sendo avaliados (Zhang e Rao, 2012), enquanto a perspectiva de descobrir novos antifúngicos naturais (como os fármacos antibióticos já mencionados) continua a atrair atenção (Dhankhar *et al.*, 2012).

Uma solução ideal seriam vacinas antifúngicas. A ideia foi sugerida pela primeira vez nos anos 1960, mas até agora apenas conseguiu sucesso limitado em animais (Torosantucci *et al.*, 2005), sem chegar à clínica. O problema no passado foi a compreensão de como o sistema imune combate a infecção fúngica; no entanto, recentemente, muitas questões foram esclarecidas, e isso deve ajudar na concepção de vacinas no futuro. O progresso nesta área foi revisado por Medici e Del Poeta (2015), Nanjappa e Klein (2014) e Datta e Hamad (2015).

Um problema com essa abordagem é que o desenvolvimento de imunidade induzida por vacinas é dependente do funcionamento do sistema imune do paciente, e são precisamente os pacientes imunocomprometidos que frequentemente necessitam de tratamento.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Chen, S.C., Slavin, M.A., Sorrell, T.C., 2011. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. Drugs 71, 11–41. (*Revisão bastante extensa das equinocandinas, incluindo comentários sobre o fenômeno de resistência aos fármacos*)

Datta, K., Hamad, M., 2015. Immunotherapy of fungal infections. Immunol. Invest. 44, 738–776. (*Um artigo abrangente, que cobre muitos aspectos da imunidade fúngica e perspectivas de imunoterapia*)

de Mello, T.P., de Souza Ramos, L., Braga-Silva, L.A., et al., 2017. Fungal biofilm - a real obstacle against an efficient therapy: lessons from *Candida*. Curr. Top. Med. Chem. (*Um artigo que trata dos problemas crescentes dos biofilmes fúngicos e descreve potenciais novas formas de inibir a sua formação*)

Deepe, G.S., Jr., 2004. Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. Expert Rev. Vaccines 3, 701–709. (*Revisão interessante e otimista sobre a busca por vacinas antifúngicas*)

Denning, D.W., 2003. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 362, 1142–1151. (*Revisão geral sobre as equinocandinas, destacando seu uso clínico*)

Dhankhar, S., Dhankhar, S., Kumar, M., Ruhil, S., Balhara, M., Chhillar, A.K., 2012. Analysis toward innovative herbal antibacterial and antifungal drugs. Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 7, 242–248. (*A procura por mais antifúngicos que ocorram naturalmente continua com a identificação de novos compostos ativos em potencial*)

Dodds, E.S., Drew, R.H., Perfect, J.R., 2000. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. Pharmacotherapy 20, 1335–1355. (*Boa revisão dos antifúngicos empregados no tratamento de infecções sistêmicas; tem um tom um pouco clínico*)

Gupta, A.K., Tomas, E., 2003. New antifungal agents. Dermatol. Clin. 21, 565–576. (*Revisão abrangente e completa que aborda principalmente os antifúngicos mais recentes, seus mecanismos de ação e resistência*)

Hadrich, I., Makni, F., Neji, S., et al., 2012. Invasive aspergillosis: resistance to antifungal drugs. Mycopathologia 174, 131–141. (*Principais problemas com os mecanismos de resistência do Aspergillus aos fármacos antifúngicos convencionais*)

Hector, R.F., Bierer, D.E., 2011. New beta-glucan inhibitors as antifungal drugs. Expert Opin. Ther. Pat. 21, 1597–1610. (*Revisão de novas patentes na área. Estritamente para aqueles que querem aprofundar-se no assunto*)

Lupetti, A., Nibbering, P.H., Campa, M., et al., 2003. Molecular targeted treatments for fungal infections: the role of drug combinations. Trends Mol. Med. 9, 269–276. (*Artigo interessante e acessível que lida com a utilização da terapia antifúngica combinada. Bons diagramas*)

Medici, N.P., Del Poeta, M., 2015. New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 110, 966–973. (*Discute a necessidade de vacinas fúngicas e os problemas a elas associados. Muito acessível*)

Nanjappa, S.G., Klein, B.S., 2014. Vaccine immunity against fungal infections. Curr. Opin. Immunol. 28, 27–33. (*Este artigo revisa os desenvolvimentos, o nosso conhecimento sobre imunidade fúngica e como isso se aplica à concepção de vacinas. Também inclui uma lista de candidatos a vacinas*)

Noel, T., 2012. The cellular and molecular defense mechanisms of the *Candida* yeasts against azole antifungal drugs. J. Mycol. Med. 22, 173–178. (*Outro artigo que discute os mecanismos de resistência; neste caso, aos azóis*)

Sant, D.G., Tupe, S.G., Ramana, C.V., et al., 2016. Fungal cell membrane-promising drug target for antifungal therapy. J. Appl. Microbiol. 121 (6), 1498–1510. (*Revisão útil sobre a ação farmacológica na membrana fúngica e potenciais novos alvos para farmacoterapia*)

Thursky, K.A., Playford, E.G., Seymour, J.F., et al., 2008. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Intern. Med. J. 38, 496–520. (*Revisão bastante extensa do tratamento das infecções fúngicas. Tom clínico*)

Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., et al., 2005. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. J. Exp. Med. 202, 597–606. (*Artigo experimental que demonstra o desenvolvimento de um novo tipo de vacina eficaz contra infecções causadas por Candida em camundongos*)

Zeichner, J.A., 2015. New topical therapeutic options in the management of superficial fungal infections. J. Drugs Dermatol. 14, s35–s41.

Zhang, Y., Rao, R., 2012. The V-ATPase as a target for antifungal drugs. Curr. Protein Pept. Sci. 13, 134–140. (*O título é autoexplicativo*)

Recursos úteis na *web*

http://www.fungionline.org.uk (*Este site é patrocinado pela British Mycological Society. Trata da biologia básica dos fungos e contém muitos diagramas e imagens úteis, bem como links para outros recursos e videoclipes. Não está especificamente relacionado com a patologia das infecções fúngicas ou terapia farmacológica, mas é muito interessante para aqueles que desejam aprofundar-se na biologia desses organismos únicos*)

[1] Embora também possam “infectar” prédios e contribuir para a “síndrome do prédio doente”.

[2] O *histoplasma* é uma infecção assintomática comum no Centro-Oeste dos EUA. É transportado por morcegos e, portanto, infecta espeleólogos (cavernólogos).

[3] Esta é uma situação grave e, em geral, fatal, envolvendo bolhas na pele, na boca, no trato GI, nos olhos e na genitália, frequentemente acompanhadas de febre, poliartrite e insuficiência renal.

55 Fármacos Antiprotozoários

CONSIDERA3XES GERAIS

Os protozoários são microrganismos unicelulares eucarióticos móveis que, virtualmente, colonizaram todos os hábitats e nichos ecológicos. Como grupo, os protozoários são responsáveis por uma enorme carga de doença em seres humanos, bem como em populações de animais domésticos e selvagens. Historicamente, a malária foi uma das maiores calamidades da espécie humana. Mesmo hoje, existem mais de 200 milhões de casos de malária por ano e cerca de meio milhão de mortes. Neste capítulo, iremos primeiro rever algumas características gerais dos protozoários, discutir as interações desses parasitos com os seus hospedeiros e depois considerar a terapia de cada grupo de doenças por sua vez. Tendo em vista sua importância global, a malária é o principal tópico.

HISTYRICO

Os protozoários podem ser convenientemente classificados em quatro grupos principais com base em seu modo de locomoção: *amebas*, *flagelados* e *esporozoários* são facilmente caracterizados, mas o último grupo compreende *ciliados* e outros organismos de filiação incerta, tais como o *Pneumocystis jirovecii*, mencionado no último capítulo. Os protozoários têm diversos comportamentos alimentares, e alguns são parasitos. Muitos contêm ciclos de vida extremamente complexos, envolvendo, por vezes, vários

hospedeiros, remanescentes dos helmintos discutidos no Capítulo 56. A Tabela 55.1 lista alguns desses microrganismos clinicamente importantes, juntamente com as doenças que causam, e uma consideração geral sobre os fármacos anti-infestantes.

INTERA3XES HOSPEDEIRO-PARASITO

Enquanto os mamíferos desenvolveram mecanismos muito eficazes para se defender dos parasitos invasores, muitos parasitos, por sua vez, desenvolveram sofisticadas técnicas de evasão. Uma estratégia parasitária comum é refugiar-se no interior das células do hospedeiro, onde os anticorpos não podem atingi-los. A maioria dos protozoários faz isso; por exemplo, as espécies de *Plasmodium* o fazem nos eritrócitos, as espécies *Leshmania* infectam exclusivamente os macrófagos, enquanto as espécies de tripanossomos invadem vários outros tipos de células. O hospedeiro lida com esses fugitivos intracelulares ao distribuir as células T $CD8^+$ citotóxicas e a via das citocinas dos T-*helper* (Th)1, como interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF)-α e interferona-γ. Essas citocinas (ver Capítulo 19) ativam os macrófagos, os quais, então, podem destruir as células infectadas juntamente com os parasitos intracelulares.

Como explicado no Capítulo 6, as respostas da via Th1 podem ser reguladas negativamente pelas citocinas da via Th2 (p. ex., fator de transformação de crescimento-β, IL-4 e IL-10). Alguns parasitos intracelulares exploraram esse mecanismo ao estimularem a produção de citocinas Th2, reduzindo, assim, sua vulnerabilidade a macrófagos Th1 ativados. Por exemplo, a invasão de macrófagos por espécies de *Leishmania* induz o fator de transformação de crescimento-β, IL-10, inativa a via do complemento e infrarregula muitos outros mecanismos intracelulares de defesa (Singh *et al.*, 2012). Mecanismos semelhantes ocorrem durante a infestação por vermes (ver Capítulo 56).

O *Toxoplasma gondii* desenvolveu uma estratégia distinta: a *estimulação* das respostas de defesa do hospedeiro. O hospedeiro definitivo (*i. e.*, onde a recombinação sexual ocorre) desse protozoário é o gato, porém os seres humanos podem, inadvertidamente, tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasito. Nos seres humanos, o *T. gondii* infesta numerosos tipos de células e apresenta um estágio replicativo

altamente virulento. Para garantir que o hospedeiro sobreviva, ele estimula a produção de interferona-γ, modulando as respostas mediadas por células do hospedeiro, a fim de promover o encistamento (e assim a persistência) do parasito nos tecidos.

MALБRIA E FБRMACOS ANTIMALБRICOS

A malária[1] é causada por parasitos pertencentes ao gênero *Plasmodium*. Quatro espécies principais infectam os seres humanos: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. malariae*. Um parasito relacionado que infecta macacos, o *P. knowlesi*, também pode infectar os seres humanos e tem causado crescente preocupação em algumas regiões, como no Sudeste Asiático. Em todos os casos, o inseto vetor é a fêmea do mosquito *Anopheles*. Reproduz-se em águas estagnadas, e a doença que transmite é uma das principais causas de morte no planeta.

A malária foi erradicada da maioria dos países temperados no século XX, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) tentou erradicar a malária nos outros lugares usando inseticidas "residuais" poderosos e fármacos antimaláricos francamente efetivos que se tornaram disponíveis, como a **cloroquina**. No final dos anos 1950, a incidência de malária caiu de forma significativa. No entanto, durante os anos 1970 tornou-se claro que a tentativa de erradicação havia falhado, devendo-se principalmente ao aumento da resistência do mosquito aos inseticidas, e do parasito aos fármacos antimaláricos.

Em grande parte devido a um aumento massivo nos gastos (atualmente cerca de 3 bilhões de dólares) em campanhas de saúde pública como o programa *Roll Back Malaria* (patrocinado por uma parceria entre organizações transnacionais, incluindo a OMS e o Banco Mundial), a taxa de mortalidade global por malária diminuiu aproximadamente em um quarto nos últimos 5 anos, com algumas áreas geográficas chegando a uma redução de quase 50% (p. ex., Oeste do Pacífico e Sudeste Asiático). Ainda assim, as estatísticas globais tornam a leitura sombria. De acordo com o relatório da OMS de 2016, metade da população mundial está em risco de contrair a doença, e este continua sendo um problema de saúde pública significativo em mais de 100 países. Em 2015, estimavam-se 212 milhões de casos e > 400.000 mortes pela doença. Mais de 90% dessas mortes ocorreram na

África Subsaariana, e a maioria das vítimas é composta por crianças. Mesmo aqueles que sobrevivem podem ficar com déficit mental permanente. Outros grupos de alto risco incluem gestantes, refugiados e trabalhadores que vão para regiões endêmicas. A malária também impõe uma enorme carga econômica nos países em que a doença é predominante.

Tabela 55.1 **Principais infecções protozoárias e os tratamentos farmacológicos usuais.**

Tipo	Espécies	Doença	Tratamento farmacológico comum
Amebas	*Entamoeba histolytica*	Disenteria amebiana	Metronidazol, tinidazol, diloxanida
Flagelados	*Trypanosoma brucei rhodesiense* *Trypanosoma brucei gambiense*	Doença do sono	Suramina, pentamidina, melarpasol, eflornitina, nifurtimox
	Trypanosoma cruzi	Doença de Chagas	Nifurtimox, benznidazol, tafenoquina e tetraciclina
	Leishmania tropica	Calazar	Estibogliconato de sódio, anfotericina, isetionato de pentamidina
	Leishmania donovani	Úlcera de Chiclero	
	Leishmania mexicana	Espúndia	
	Leishmania braziliensis	Ferida oriental	
	Trichomonas vaginalis	Vaginite	Metronidazol, tinidazol
	Giardia lamblia	Diarreia, esteatorreia	Metronidazol, tinidazol, mepacrina
Esporozoários	*Plasmodium falciparum*[a]	Malária terçã maligna	Arteméter, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dapsona, doxiciclina, lumefantrina, mefloquina,
	Plasmodium vivax	Malária terçã benigna	

	Plasmodium ovale	Malária terçã benigna	primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina, sulfadoxina, tafenoquina e tetraciclina
	Plasmodium malariae	Malária quartã	
	Toxoplasma gondii	Encefalite, malformações congênitas, doença ocular	Pirimetamina-sulfadiazina
Ciliados e outros	*Pneumocystis jirovecii*[b]	Pneumonia	Cotrimoxazol, atovaquona, isetionato de pentamidina

[a]Ver também Tabela 55.2.

[b]Esse microrganismo é de classificação incerta. Ver texto para mais detalhes e Capítulo 54 para outros comentários.

Malária 

- A malária é causada por várias espécies de plasmódios, que são transmitidos pela fêmea do mosquito anófeles. Os esporozoítos (a forma assexuada do parasito) são introduzidos no hospedeiro pela picada do inseto, e estes se desenvolvem no fígado em:
  - Esquizontes (o estágio pré-eritocítico), que libera merozoítos – estes infectam as hemácias, formando trofozoítos móveis, os quais, após o desenvolvimento, liberam outro grupo de merozoítos que infectam outros eritrócitos, causando febre; isso constitui o *ciclo eritrocítico*
  - Hipnozoítos dormentes, que, posteriormente (estágio exoeritrocítico), podem liberar merozoítos
- Os principais parasitos da malária que causam a malária terçã ("cada terceiro dia") são:
  - *P. vivax*, que causa a malária terçã benigna
  - *P. falciparum*, que causa a malária terçã maligna; diferentemente do *P. vivax*, esse plasmódio não tem o estágio exoeritrocítico
- Alguns merozoítos desenvolvem-se em gametócitos, as formas sexuadas do parasito. Quando ingeridos pelo mosquito, dão origem aos estágios adicionais do ciclo de vida do parasito dentro do inseto.

Igualmente preocupante é o fato de a malária ter ganhado relevância em outros países nos quais não é normalmente endêmica. Na Europa, por exemplo, praticamente todos os casos relatados (> 6.000 em 2014) da doença são de *malária importada*,[2] e este número permaneceu relativamente constante, ao contrário da queda global do número de casos. Esse fenômeno se deve, em parte, ao aumento das viagens internacionais, em parte à imigração de países onde a doença é endêmica e (possivelmente) em parte por causa do aquecimento global.

Os sintomas da malária incluem febre, calafrios, dores nas articulações, cefaleia, vômito repetitivo, convulsões generalizadas e coma. Os sintomas tornam-se aparentes apenas 7 a 9 dias depois da picada pelo mosquito infectado. De longe, o parasito mais perigoso é o *P. falciparum*.

CICLO DE VIDA DO PARASITO DA MALÁRIA

O ciclo de vida do parasito consiste em um ciclo sexual, que tem lugar na fêmea do mosquito *Anopheles*, e em um ciclo assexuado, que ocorre em seres humanos (Figura 55.1 e boxe "Malária"). Portanto, o mosquito, e não o homem, é o hospedeiro definitivo para o plasmódio. Na verdade, tem sido afirmado que a única função dos seres humanos é permitir ao parasito infectar mais mosquitos, para que possa ocorrer maior recombinação sexual.

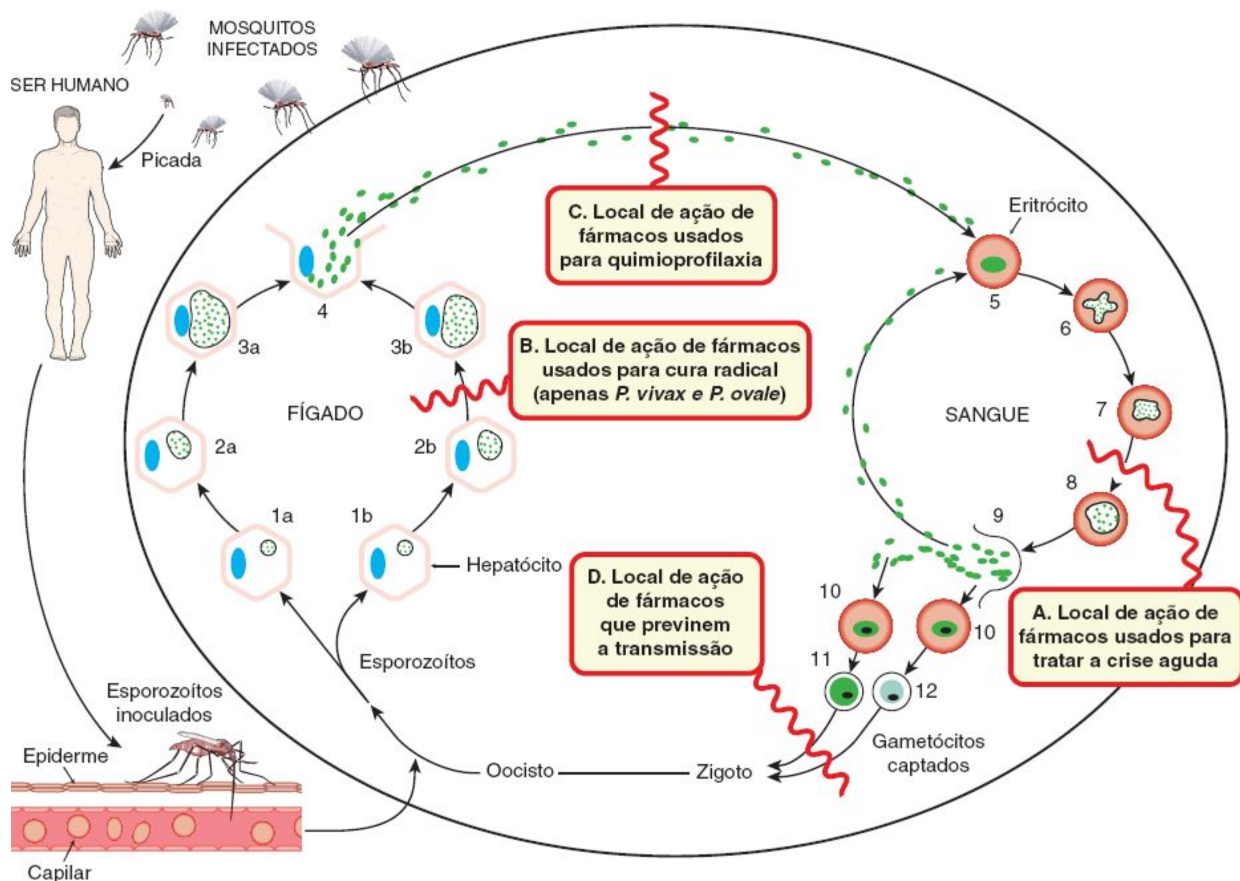


Figura 55.1 **Ciclo de vida do parasito da malária e local de ação de fármacos antimaláricos.** A infecção é iniciada pela picada de um mosquito *Anopheles* fêmea infectado, que introduz o parasito

no sangue. Este, então, entra em um ciclo pré- ou exoeritrocítico no fígado e um ciclo eritrocítico no sangue: (*1a*) a partir da corrente sanguínea, o esporozoíto entra nos hepatócitos (o parasito é mostrado como um pequeno círculo contendo pontos, e o núcleo dos hepatócitos, como um oval azul); (*2a e 3a*) o esquizonte se desenvolve nos hepatócitos; (*4*) esses eventualmente se rompem, liberando merozoítos (alguns podem infectar mais hepatócitos e se tornar formas latentes do parasito, hipnozoítos). (*5*) Os merozoítos entram nos eritrócitos e formam trofozoítos móveis (*6*); após divisão e multiplicação (*7 e 8*), os esquizontes que se desenvolvem no eritrócito eventualmente (*9*) rompem-se, com a liberação de mais merozoítos, cuja maioria parasita outros eritrócitos. Por vezes (*10 a 12*), os merozoítos se diferenciam em gametócitos masculinos e femininos nos eritrócitos. Esses podem constituir uma nova fonte de material infeccioso se o sangue for ingerido por outro mosquito. (*1b*) Forma latente do parasito no fígado (hipnozoítos). (*2b e 3b*) Crescimento e multiplicação de hipnozoítos. Os locais de ação dos fármacos são os seguintes. **A.** Fármacos usados para tratar a crise aguda (também chamados de "agentes esquizonticidas sanguíneos" ou "fármacos para a cura supressiva ou clínica"). **B.** Fármacos que afetam os hipnozoítos exoeritrocíticos e resultam em uma cura "radical" de *P. vivax* e *P. ovale*. **C.** Fármacos que bloqueiam a ligação entre a fase exoeritrocítica e a fase eritrocítica; são utilizados para a quimioprofilaxia (também denominados profiláticos causais) e previnem o desenvolvimento de crises de malária. **D.** Fármacos que previnem a transmissão e, assim, impedem o aumento de reservatório humano da doença.

▼ O ciclo sexual no mosquito envolve a fertilização do *gametócito* feminino pelo gametócito masculino, com a formação de um *zigoto*, que se desenvolve em um *oocisto* (*esporocisto*). Então, ocorre um estágio adicional de divisão e de multiplicação, levando à ruptura do esporocisto, com a liberação dos *esporozoítos*, que então migram para as glândulas salivares

do mosquito e assim entram em um hospedeiro humano após a picada do mosquito.

Quando os esporozoítos penetram no hospedeiro humano, desaparecem da corrente sanguínea no prazo de 30 minutos e entram nas células parenquimatosas do fígado, onde, nos próximos 10 a 14 dias, passam por uma fase *pré-eritrocítica* de desenvolvimento e de multiplicação. Em seguida, as células hepáticas com o parasito rompem-se, e uma série de novos *merozoítos* é liberada. Esses se ligam e entram nos eritrócitos, formando os parasitos intracelulares móveis denominados *trofozoítos*. Na *fase eritrocítica*, o parasito remodela a célula hospedeira, com a inserção de proteínas e fosfolipídios do parasito na membrana celular do eritrócito. A hemoglobina do hospedeiro é transportada para o vacúolo alimentar do parasito, onde é digerida e oferece uma fonte de aminoácidos. A porção heme livre, que seria tóxica para o plasmódio, é tornada inofensiva por polimerização para *hemozoína*. Alguns fármacos antimaláricos agem pela inibição da enzima heme-polimerase responsável por esse passo.

▼ Em seguida à replicação mitótica, o parasito no eritrócito é denominado um *esquizonte*, e seu rápido crescimento e divisão, *esquizogonia*. Outra fase de multiplicação resulta na produção de merozoítos adicionais, que são liberados quando o eritrócito se rompe. Esses merozoítos, então, ligam-se e entram nos eritrócitos novos, e o ciclo eritrocítico começa novamente. Em algumas formas de malária, alguns esporozoítos que entram nas células hepáticas formam os *hipnozoítos*, ou formas “dormentes” do parasito, as quais podem ser reativadas meses ou anos mais tarde para continuar um *ciclo exoeritrocítico* de multiplicação.

Os parasitos da malária podem multiplicar-se no corpo a uma taxa fenomenal – um único parasito *P. vivax* pode dar origem a 250 milhões de merozoítos em 14 dias. Para apreciar a ação necessária de um fármaco antimalárico, observe que a destruição de 94% dos parasitos a cada 48 horas serve apenas para manter o equilíbrio e não vai reduzir adicionalmente seu número ou sua propensão à proliferação. Alguns merozoítos, ao entrarem nos eritrócitos, diferenciam-se nas formas masculina e feminina de *gametócitos*. Estes podem completar seu ciclo somente quando absorvidos de novo pelo mosquito, quando ele suga o sangue do hospedeiro infectado.

Os episódios periódicos de febre que caracterizam a malária resultam da ruptura sincronizada dos eritrócitos, com a liberação dos merozoítos e de resíduos celulares. O aumento na temperatura está associado ao aumento na concentração plasmática do TNF-α. As recidivas da malária acontecem provavelmente naquelas formas de malária que têm um ciclo exoeritrocítico, porque a forma hipnozoítica dormente no fígado pode emergir depois de intervalos de semanas ou meses para começar a infecção novamente.

▼ As apresentações clínicas características das diferentes formas da malária humana são as seguintes (ver Figura 55.1, para detalhes).

- O *P. falciparum*, que tem um ciclo eritrocítico de 48 horas nos seres humanos, produz a *malária terçã maligna* – "terçã" porque se acreditava que a febre recorria a cada terceiro dia (na verdade, ela varia); "maligna" porque é a forma mais grave de malária e é responsável pela maioria das mortes por malária. O plasmódio induz a adesão de moléculas nas células infectadas, que, então, aderem aos eritrócitos não infectados, formando aglomerados (rosetas), e também aderem e se acumulam nos vasos da microcirculação, interferindo no fluxo sanguíneo tecidual e causando disfunção orgânica, incluindo insuficiência renal e encefalopatia (malária cerebral). O *P. falciparum* não apresenta um estágio exoeritrocítico; assim, se o estágio eritrocítico for erradicado, não ocorrem recidivas

- O *P. vivax* produz a *malária terçã benigna*, menos grave que a malária falcípara e raramente fatal. As formas exoeritrocíticas podem persistir por anos e causar recidivas
- O *P. ovale*, que tem um ciclo de 48 horas e um estágio exoeritrocítico, é a causa de uma forma rara de malária
- O *P. malariae* apresenta um ciclo de 72 horas, causa *malária quartã* e não apresenta um ciclo exoeritrocítico.

Os indivíduos que vivem em áreas em que a malária é endêmica podem adquirir imunidade natural, mas isso pode ser perdido se o indivíduo estiver ausente da área por mais de 6 meses. A melhor forma de prevenir a malária é evitar as picadas de mosquito por meio de vestuário adequado, repelentes de insetos e redes mosquiteiras. Mosquiteiros impregnados com inseticidas como a permetrina são muito eficazes e constituem o pilar de muitas campanhas de saúde pública.

FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

A maior parte dos fármacos atuais é eficaz apenas contra a fase eritrocítica do ciclo de vida do parasito (a **primaquina** é uma exceção). Alguns são usados profilaticamente para prevenir a malária (Tabela 55.2), enquanto outros são dirigidos ao tratamento dos ataques agudos. De modo geral, os fármacos antimaláricos são classificados quanto à sua ação contra os diferentes estágios do ciclo de vida do parasito (ver Figura 55.1). A Figura 55.2 mostra estruturas químicas de alguns agentes significativos e a Figura 55.3 resume o que se conhece sobre os seus alvos moleculares.

O uso de fármacos para o tratamento da malária mudou consideravelmente no último meio século, principalmente devido ao desenvolvimento de resistência à cloroquina e a outras combinações iniciais bem-sucedidas de fármacos (Butler *et al.*, 2010). Nos locais em que isso ocorreu, a terapia foi amplamente abandonada a favor de regimes de combinação com base em **artemisina** (ACT). Apenas os fármacos antimaláricos de uso comum são descritos neste capítulo. Para um breve resumo dos regimes de tratamento atualmente recomendados, ver o boxe “Fármacos antimaláricos” e a Tabela 55.2. A página da OMS sobre

“malária” (ver Leitura recomendada) fornece *links* às suas recomendações mais atuais, cobrindo todas as áreas do mundo.

Tabela 55.2 **Exemplos de tratamento farmacológico e quimioprofilaxia da malária.**[a]

Para tratar…	Opções típicas de fármacos
Infecção por *Plasmodium falciparum*	Quinino seguido de doxiciclina ou clindamicina; Por vezes, pirimetamina com sulfadoxina, se adequado **ou** Malarone[b] ou Riamet[c]
Infecção por organismos desconhecidos ou mistos	Quinino, Malarone® ou Riamet®
Infecção com *P. malariae*, *P. vivax* ou *P. ovale*	Cloroquina (se em uma área não resistente) **ou** Quinino, Malarone® ou Riamet® (se em uma área resistente à cloroquina) possivelmente seguida de primaquina no caso de *P. vivax* ou *P. ovale*
Quimioprofilaxia (curto prazo)	Malarone® ou doxiciclina
Quimioprofilaxia (longo prazo)	Malarone®, mefloquina, doxiciclina, cloroquina e proguanil podem ser usados dependendo da duração necessária

[a]Deve-se levar em conta que este é apenas um resumo, e não um guia de-finitivo para prescrição, uma vez que a combinação de fármacos reco-mendada varia de acordo com o paciente, a área visitada, o risco global de infecção, a presença de formas resistentes da doença e assim por diante. Essa informação se baseia nas atuais recomendações do Reino Unido (*Fonte: British National Formulary 2017*).

[b]Malarone® é uma combinação de dose fixa patenteada de atovoquona e cloridrato de proguanil.

[c]Riamet® é uma combinação de dose fixa patenteada de arteméter e lumefantrina.

F6rmacos usados para tratar a forma aguda

Os agentes esquizonticidas sanguíneos (ver Figura 55.1, local A) são usados para tratar a forma aguda, mas também produzem cura "supressiva" ou "clínica". Eles agem nas formas eritrocíticas do plasmódio. Nas infecções pelo *P. falciparum* ou *P. malariae*, que não apresentam estágio exoeritrocítico, esses fármacos efetuam a cura; com o *P. vivax* ou o *P. ovale*, os fármacos suprimem o ataque real, mas as formas exoeritrocíticas podem reemergir posteriormente para causar recidivas.

Este grupo de fármacos inclui:

- Artemisina e compostos relacionados são derivados da erva chinesa *qinghao*, a qual, em geral, é utilizada em combinação com outros fármacos

Quinolina-metanóis (p. ex., **quinina** e **mefloquina**) e várias 4-aminoquinolinas (p. ex., cloroquina)

- Agentes que interferem tanto na síntese de folato (p. ex., **dapsona**) quanto em sua ação (p. ex., **pirimetamina** e **proguanil**)
- **Atovaquona**, que afeta a função mitocondrial.

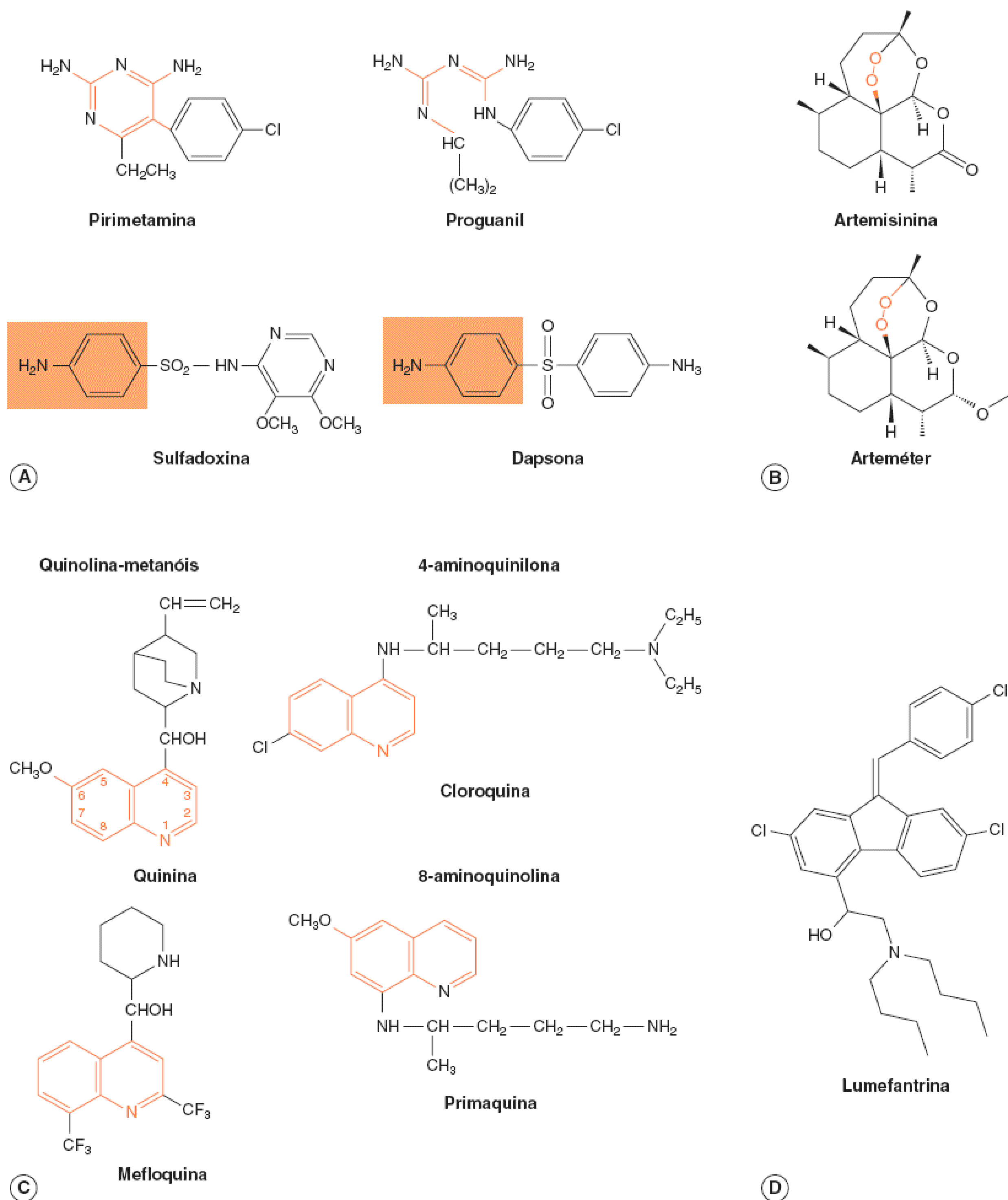


Figura 55.2 Estrutura de alguns fármacos antimaláricos importantes. A. Fármacos que atuam na via do ácido fólico do plasmódio. Os antagonistas do folato (pirimetamina, proguanil) inibem a di-hidrofolato redutase; a relação entre esses fármacos e a

porção peptidínica é mostrada *em laranja*. As sulfonas (p. ex., dapsona) e as sulfonamidas (p. ex., sulfadoxina) competem com o ácido *p*-aminobenzoico pela di-hidropteroato sintetase (relação mostrada no *retângulo laranja*; ver Capítulos 51 e 52). **B.** A artemisinina e um derivado arteméter. Observe a estrutura de ponte de endoperóxido (*em laranja*) que é crucial para sua ação. **C.** Algumas quinolonas antimaláricas. A porção quinolônica é mostrada *em laranja*. **D.** O arilamino álcool lumefantrina.

Tratamento antimalárico e ciclo de vida do parasito



Os fármacos usados para o tratamento da malária são dirigidos a vários locais de ação, visto que nenhum agente isolado é capaz de atingir todo o ciclo de vida do parasito:

- Os fármacos usados para tratar a crise aguda da malária agem nos parasitos no sangue; podem curar as infecções pelos parasitos (p. ex., *Plasmodium falciparum*) que não têm um estágio exoeritrocítico
- Os fármacos usados para quimioprofilaxia (profiláticos causais) agem nos merozoítos emergindo das células hepáticas
- Os fármacos empregados na "cura radical" são ativos contra os parasitos no fígado
- Alguns fármacos agem nos gametócitos e evitam a transmissão pelo mosquito.

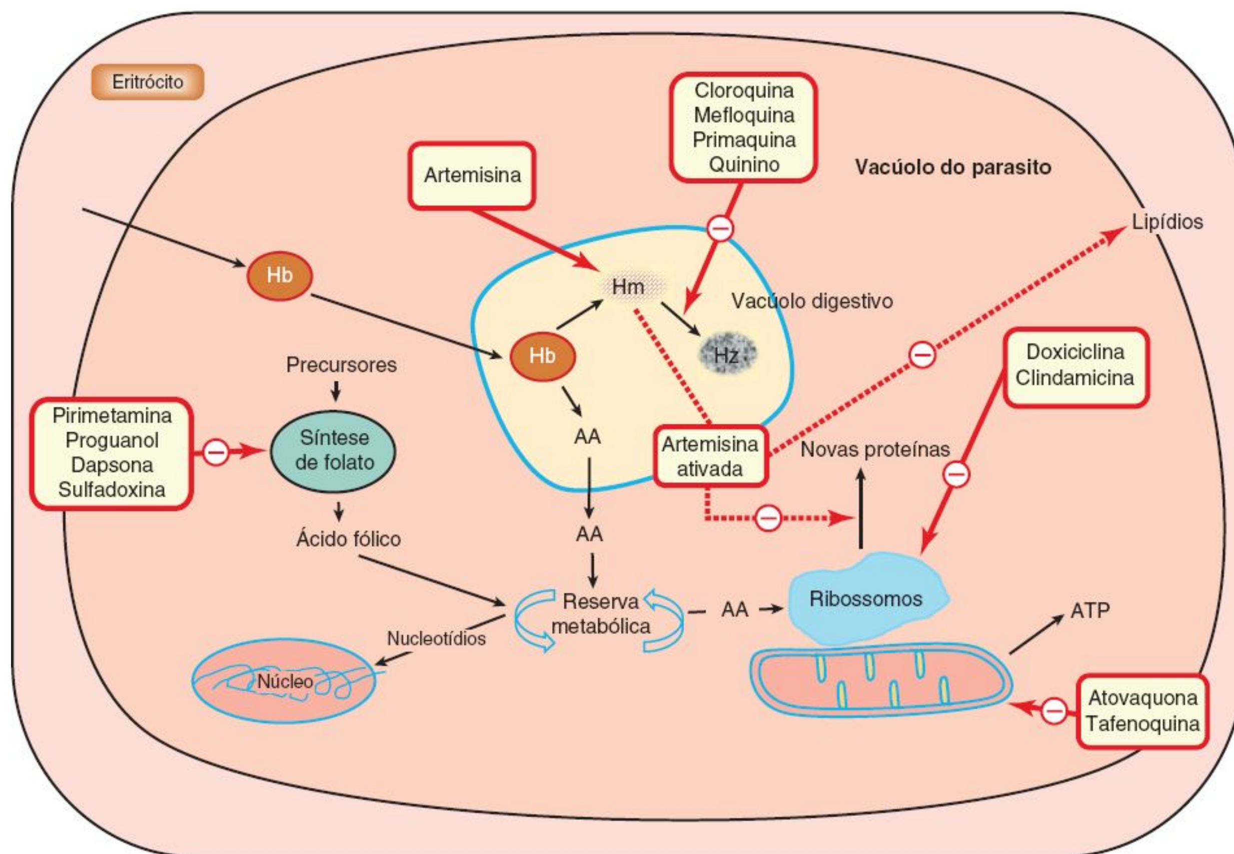


Figura 55.3 **Diagrama esquemático mostrando os locais de ação dos alvos dos fármacos antimaláricos nos plasmódios.** Durante o *estágio eritrocítico* da infecção, o parasito vive dentro dos eritrócitos em um *vacúolo parasitóforo* e alimenta-se de hemoglobina (Hb), que é importada para o *vacúolo digestivo,* onde é metabolizada em aminoácidos (AA) para uso pelo parasito. O resíduo heme (Hm) remanescente é tóxico para o parasito, pelo que é metabolizado a hemozina (Hz). Alguns antimaláricos quinolonas (p. ex., cloroquina) previnem a destoxificação da heme, envenenando, assim, o parasito. Outros fármacos (p. ex., pirimetamina) previnem a síntese do ácido fólico, que é essencial para a síntese de nucleotídios, tendo como alvo a síntese de proteínas nascentes pelos ribossomos (p. ex., antibióticos como a clindamicina) ou inibem a função mitocondrial (p. ex., atovaquona). A artemisina e seus derivados entram no vacúolo digestivo, em que são “ativados” pela heme para formar compostos que reagem com as proteínas e os lipídios, e os danificam. (De Blasco *et al.*, 2017.)

As combinações desses agentes são empregadas com frequência. Alguns antibióticos, como **doxiciclina** (ver Capítulo 52), provaram-se úteis quando combinados com os agentes citados. Apresentam efeito antiparasitário por si próprios, mas também controlam outras infecções concomitantes.

■ Fármacos que efetuam cura radical

Os agentes esquizonticidas teciduais efetuam cura "radical" ao erradicar os parasitos *P. vivax* e *P. ovale* no fígado (ver Figura 55.1, local B). Apenas as 8-aminoquinolinas (p. ex., primaquina e **tafenoquina**) têm essa ação. Esses fármacos também destroem os gametócitos e, assim, reduzem a disseminação da infecção.

■ Fármacos usados para a quimioprofilaxia

Os fármacos usados para a quimioprofilaxia (também conhecidos como fármacos *profiláticos causais*) bloqueiam a ligação entre o estágio exoeritrocítico e o estágio eritrocítico, evitando, assim, o desenvolvimento das crises de malária. A profilaxia causal verdadeira – a prevenção da infecção pela morte dos esporozoítos na entrada no hospedeiro – não é possível com os fármacos atualmente em uso, embora, no futuro, com as vacinas, mostre-se possível. A prevenção do desenvolvimento das manifestações clínicas pode ser efetuada pelos fármacos quimioprofiláticos que destroem os parasitos quando emergem do fígado após o estágio pré-eritrocítico (ver Figura 55.1, local C). Os fármacos usados com esse propósito são principalmente derivados de artemisinina, cloroquina, **lumefantrina**, mefloquina, proguanil, pirimetamina, dapsona e doxiciclina. Eles são usados frequentemente em combinações.

- ▼ Os agentes quimioprofiláticos são administrados nos indivíduos que pretendem viajar para uma área onde a malária é endêmica. A administração deve começar 1 semana antes da entrada na área e deve ser continuada por toda a estada e por pelo menos 1 mês depois. Nenhum regime quimioprofilático é 100% efetivo, e podem ocorrer efeitos adversos. Um problema adicional é a complexidade de alguns regimes, que requerem fármacos diferentes tomados em horas diferentes, e o fato de

agentes diferentes poderem ser necessários para viagens com destinações diferentes. Para breve resumo dos regimes de quimioprofilaxia recomendados comumente na atualidade, ver Tabela 55.2.

■ F6rmacos usados para evitar a transmissro

Alguns fármacos (p. ex., primaquina, proguanil e pirimetamina) também podem destruir os gametócitos (ver Figura 55.1, local D), evitando a transmissão pelo mosquito e, assim, diminuindo o reservatório humano da doença – porém eles raramente são usados apenas para essa ação.

■ Resistкncia farmacolygica

A resistência do parasito é um problema sério e atual para quase todos os fármacos antimaláricos, com a possível exceção da lumefantrina. Em muitos casos, cepas resistentes do parasito aparecem dentro de uma década, ou até menos, após a introdução de um novo fármaco. A maior parte da resistência deve-se a mutações pontuais que surgem de forma espontânea em, por exemplo, proteínas-alvo como a di-hidrofolato redutase (que confere resistência aos fármacos antifolato como o proguanil) ou na subunidade B do citocromo mitocondrial (que confere resistência à atovaquona). Mutações nos transportadores de parasitos que facilitam a entrada, ou controlam a saída, de fármacos quinolonas dentro dos vacúolos digestivos também podem conferir resistência e provocar mutações em outras enzimas que também se pensam ser importantes (Blasco *et al.*, 2017).

Um desenvolvimento muito alarmante é o aumento da *resistência multifarmacológica* em certas partes do mundo. Isso pode estar ligado a má adesão, fármacos ruins ou variações locais nas respostas imunes do hospedeiro à infecção.

Cloroquina

A 4-aminoquinolina cloroquina é um fármaco antigo, dos anos 1940, porém ainda é um agente esquizonticida sanguíneo muito potente (ver Figura 55.1, local A), efetivo contra as formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de plasmódios (se sensíveis ao fármaco), porém não possui efeito algum nos

esporozoítos, hipnozoítos ou gametócitos. Não apresenta carga elétrica em pH neutro e, assim, difunde-se livremente para o lisossomo parasitário. Em pH ácido do lisossomo, é convertida para a forma protonada, impermeável à membrana, sendo “aprisionada” dentro do parasito. Sua principal ação antimalárica deriva da inibição da heme-polimerase, a enzima que polimeriza a heme livre tóxico em hemozoína. Isso envenena o parasito e evita que utilize os aminoácidos da proteólise da hemoglobina. A cloroquina também é usada como fármaco antirreumatoide modificador da doença (ver Capítulo 27) e também apresenta algumas ações quinidina-símiles no coração (ver Capítulo 22).

■ Resistкncia

Atualmente, o *P. falciparum* é resistente à cloroquina na maior parte do mundo. A resistência parece resultar do efluxo acentuado do fármaco das vesículas parasitárias, como resultado das mutações nos genes transportadores do plasmódio (Baird, 2005). A resistência do *P. vivax* à cloroquina também é um problema crescente.

■ Administraзгo e aspectos farmacocinйticos

Em geral, a cloroquina é administrada por via oral, mas a malária falcípara grave pode ser tratada por injeções intramusculares ou subcutâneas frequentes de pequenas doses, ou pela infusão intravenosa contínua lenta. Após a administração da dose oral, é completamente absorvida e extensamente distribuída nos tecidos, concentrando-se nos eritrócitos parasitados. A liberação dos tecidos e dos eritrócitos infectados é lenta. O fármaco é metabolizado no fígado e eliminado na urina, 70% como fármaco inalterado e 30% como metabólitos. A eliminação é lenta, com a fase principal possuindo meia-vida de 50 horas, e algum resíduo persiste por semanas ou meses.

■ Efeitos adversos

A cloroquina tem poucos efeitos adversos quando administrada com a finalidade de quimioprofilaxia. No entanto, esses efeitos, incluindo náuseas e vômitos, tonturas e turvação da visão, cefaleia e sintomas de urticária, podem ocorrer quando doses maiores são administradas para tratar as crises

agudas de malária. Algumas vezes, as doses maiores também resultaram em retinopatias e perda da audição. As injeções em *bolus* intravenoso de cloroquina podem causar hipotensão e, se doses elevadas forem usadas, arritmias fatais. A cloroquina é considerada segura para uso por gestantes.

A **amodiaquina** tem ação muito semelhante à da cloroquina. Foi retirada do mercado alguns anos atrás, devido ao risco de agranulocitose, porém agora está reintroduzida em diversas áreas do mundo em que a resistência à cloroquina é endêmica.

Quinina

A **quinina** é um derivado da casca da *cinchona*. Tem sido usada no tratamento das "febres" desde o século XVI, quando a casca, que vinha do Peru, e o conhecimento de sua ação, foram levados para a Europa por missionários jesuítas. Trata-se de um fármaco esquizonticida sanguíneo efetivo contra as formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de *Plasmodium* (ver Figura 55.1, local A), mas não tem efeito nas formas exoeritrocíticas ou nos gametócitos do *P. falciparum*. Seu mecanismo de ação é idêntico ao da cloroquina, porém a quinina não está tão extensamente concentrada no plasmódio quanto a cloroquina, então outros mecanismos também podem estar envolvidos. Com a emergência e a disseminação da resistência à cloroquina, agora a quinina é o agente quimioterápico principal para o *P. falciparum* em certas zonas do mundo. Outras ações farmacológicas no tecido do hospedeiro incluem ação depressora sobre o coração, efeito ocitócico leve no útero gravídico, discreta ação bloqueadora na junção neuromuscular e fraco efeito antipirético.

■ Resistκncia

Tem-se desenvolvido algum grau de resistência à quinina, conferido pela expressão aumentada dos transportadores para efluxo do fármaco nos plasmódios.

■ Aspectos farmacocinйticos

A quinina é bem absorvida e em geral administrada por via oral pelo período de 7 dias, porém também pode ser administrada por infusão intravenosa

lenta nas infecções graves pelo *P. falciparum* e nos pacientes que estejam vomitando. Uma dose inicial maior pode ser necessária, porém a administração de *bolus* intravenoso está contraindicada, em virtude do risco de arritmias cardíacas. A meia-vida do fármaco é de 10 horas; ele é metabolizado no fígado e os metabólitos são eliminados na urina cerca de 24 horas depois.

■ Efeitos adversos

A quinina tem gosto amargo, e a adesão ao tratamento por via oral é frequentemente pequena.[3] É irritante para a mucosa gástrica e pode causar náuseas e vômitos. Se a concentração plasmática exceder 30 a 60 μmol/ℓ, é provável que ocorra "cinchonismo" – caracterizado por náuseas, tonturas, zumbido, cefaleia e turvação da visão. Os níveis plasmáticos excessivos de quinina podem resultar em hipotensão, arritmias cardíacas e alterações graves no sistema nervoso central (SNC), tais como delírio e coma.

Outras reações adversas infrequentes que foram relatadas são as discrasias sanguíneas (especialmente trombocitopenia) e reações de hipersensibilidade. A quinina pode estimular a liberação de insulina. Os pacientes com parasitemia marcante causada por *falciparum* podem apresentar glicemia baixa por esse motivo e também pelo consumo de glicose pelo parasito. Isso torna difícil o diagnóstico diferencial entre coma causado por malária cerebral e coma hipoglicêmico. Um resultado raro do tratamento da malária com quinina, ou do uso errático e inapropriado de quinina, é a *febre da água negra*, uma situação grave e frequentemente fatal em que a anemia hemolítica aguda está associada à insuficiência renal.

Mefloquina

A mefloquina (ver Figura 55.2) é um composto esquizonticida sanguíneo ativo contra o *P. falciparum* e o *P. vivax* (ver Figura 55.1, local A), mas não tem efeito nas formas hepáticas dos parasitos; assim, o tratamento das infecções pelo *P. vivax* deve ser seguido por um período de uso de primaquina para erradicar os hipnozoítos. A mefloquina age da mesma maneira que a quinina e, com frequência, é combinada com a pirimetamina.

■ Resistкncia

O *P. falciparum* é resistente à mefloquina em algumas áreas – particularmente no Sudeste Asiático –, acreditando-se que a resistência seja causada, como ocorre com a quinina, pelo aumento da expressão no parasito dos transportadores para efluxo do fármaco.

■ Aspectos farmacocinйticos e efeitos adversos

A mefloquina é administrada por via oral, sendo rapidamente absorvida. Tem início de ação lento e meia-vida plasmática muito longa (até 30 dias), o que pode ser o resultado da ciclagem êntero-hepática ou do armazenamento tecidual.

Quando a mefloquina é usada no tratamento da crise aguda, cerca de 50% dos indivíduos queixam-se de alterações gastrintestinais (GI). Pode ocorrer toxicidade temporária sobre o SNC – desequilíbrio, confusão, disforia e insônia – e há alguns relatos de condução atrioventricular aberrante e de doenças de pele sérias, porém infrequentes. Raramente a mefloquina pode provocar reações neuropsiquiátricas graves. A mefloquina está contraindicada em gestantes ou em mulheres que desejem engravidar em até 3 meses depois da interrupção do uso do fármaco, por causa de sua longa meia-vida e da incerteza de seu potencial teratogênico. Quando usada para quimioprofilaxia, as ações adversas costumam ser mais brandas, porém o fármaco não deve ser usado dessa maneira, a não ser que haja elevado risco de malária resistente à cloroquina.

Lumefantrina

Este fármaco arilamino álcool está relacionado com um composto mais antigo, a **halofantrina**, que raramente é utilizada atualmente. A lumefantrina nunca é administrada de forma isolada, mas sempre em combinação com o **arteméter**. Seu mecanismo de ação provavelmente consiste em prevenir a destoxificação pelo parasito da heme. A famacocinética da combinação é complexa, e o leitor deve consultar Ezzet *et al.* (1998) para mais detalhes. Os efeitos adversos da combinação podem incluir sintomas GI e também sobre o SNC.

Fármacos que alteram o metabolismo do folato

As sulfonamidas e as sulfonas, usadas como fármacos antibacterianos (ver Capítulo 52), inibem a síntese do folato pela competição com o ácido *p*-aminobenzoico. A pirimetamina e o proguanil inibem a di-hidrofolato redutase, impedindo a utilização do folato na síntese de DNA. Juntas, causam bloqueio da via do folato em pontos diferentes, apresentando, dessa maneira, ação sinérgica.

A principal sulfonamida empregada no tratamento da malária é a **sulfadoxina**, e a única sulfona usada é a dapsona. Os detalhes desses fármacos estão apresentados no Capítulo 52. As sulfonamidas e as sulfonas são ativas contra as formas eritrocíticas do *P. falciparum*, porém são menos ativas contra as formas do *P. vivax*; elas não apresentam atividade contra as formas esporozoíticas ou hipnozoíticas dos plasmódios. A combinação pirimetamina-sulfadoxina foi amplamente usada no tratamento da malária resistente à cloroquina, porém, infelizmente, desenvolveu-se resistência contra ela em muitas áreas.

A pirimetamina é similar em estrutura à **trimetoprima** (ver Capítulo 52). A estrutura do proguanil é diferente, porém seu metabólito (ativo) pode assumir configuração similar. Ambos os fármacos têm maior afinidade pela enzima plasmódica do que pela humana. Eles apresentam ação lenta contra as formas eritrocíticas do parasito (ver Figura 55.1, local A), e acredita-se que o proguanil tenha efeito adicional no estágio hepático inicial (ver 1a a 3a na Figura 55.1), porém não nos hipnozoítos do *P. vivax* (ver Figura 55.1, local B). A pirimetamina é usada apenas em combinação com a dapsona ou com uma sulfonamida.

■ Resistência

Mutações pontuais nas enzimas da via de síntese de folato conferem resistência a estes fármacos.

■ Aspectos farmacocinéticos

Tanto a pirimetamina quanto o proguanil são administrados por via oral e são bem absorvidos, embora lentamente. A pirimetamina tem meia-vida plasmática de 4 dias, e as concentrações plasmáticas “supressivas” efetivas

podem atuar por até 14 dias; ela é administrada 1 vez/semana. A meia-vida do proguanil é de 16 horas. Trata-se de um profármaco metabolizado no fígado para sua forma ativa, a cicloguanila, que é eliminada principalmente na urina. Deve ser administrado diariamente.

■ Efeitos adversos

Esses fármacos apresentam poucos efeitos adversos quando usados cuidadosamente nas doses terapêuticas. Doses maiores da combinação pirimetamina-dapsona podem causar reações sérias, como anemia hemolítica, agranulocitose e alveolite esinofílica. A combinação pirimetamina-dapsona pode causar reações cutâneas sérias, discrasias sanguíneas e alveolite alérgica, não sendo mais recomendada para quimioprofilaxia. Em doses elevadas, a pirimetamina pode inibir a di-hidrofolato redutase dos mamíferos e causar *anemia megaloblástica* (ver Capítulo 26); suplementos de ácido fólico devem ser administrados se esse fármaco for usado durante a gravidez. A resistência aos fármacos antifolatos surge de mutações puntiformes isoladas nos genes que codificam a di-hidrofolato redutase parasitária.

Primaquina

A primaquina é uma 8-aminoquinolina (em geral, disponível apenas entre os fármacos clinicamente antimaláricos) que se mostra ativa sobre os hipnozoítos hepáticos (ver Figura 55.2). A **etaquina** e a tafenoquina são os análogos mais ativos e mais lentamente metabolizados da primaquina. Podem efetuar a cura completa daquelas formas de malária em que os parasitos têm um estágio dormente no fígado – *P. vivax* e *P. ovale*. A primaquina não afeta os esporozoítos e exerce pouca ou nenhuma ação no estágio eritrocítico do parasito. No entanto, tem ação gameticida e é o fármaco antimalárico mais efetivo para evitar a transmissão das quatro espécies de plasmódios. Com frequência, é quase sempre usada em combinação com outro fármaco, em geral a cloroquina. A farmacologia da primaquina e dos fármacos similares foi revisada por Shanks *et al.* (2001).

■ Resistκncia

A resistência à primaquina é (felizmente) escassa, embora tenha sido relatada evidência de diminuição da sensibilidade de algumas cepas de *P. vivax*.

■ Aspectos farmacocinйticos

A primaquina é administrada por via oral e é bem absorvida. Seu metabolismo é rápido, e muito pouco do fármaco está presente no corpo depois de 10 a 12 horas. A meia-vida é de 3 a 6 horas. A tafenoquina é degradada mais lentamente e, assim, apresenta a vantagem de poder ser administrada em dose semanal.

■ Efeitos adversos

Quando usada na dosagem terapêutica normal, a primaquina provoca poucos efeitos adversos na maioria dos pacientes. Podem ocorrer sintomas GI relacionados à dosagem, e doses maiores podem causar metemoglobinemia com cianose.

Esse fármaco antimalárico pode, entretanto, causar hemólise em indivíduos com condição metabólica genética ligada ao cromossomo X nos eritrócitos, a *deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase* (ver Capítulo 12). Quando essa deficiência está presente, os eritrócitos não são capazes de regenerar a NADPH, sendo sua concentração reduzida pelos derivados metabólicos oxidantes da primaquina. Como consequência, as funções metabólicas dos eritrócitos são comprometidas e ocorre hemólise. A deficiência da enzima ocorre em até 15% dos homens negros e também é bastante comum em alguns outros grupos étnicos. A atividade da glicose 6-fosfato desidrogenase deve ser avaliada antes da administração da primaquina.

Artemisinina e compostos relacionados

A importância desse grupo é que, muitas vezes, são os únicos fármacos capazes de tratar, de modo eficaz, *P. falciparum* resistentes. Estas lactonas sesquiterpênicas são derivadas do *absinto doce*, *qinghao*, um medicamento chinês tradicional para febres. O nome científico, conferido à erva por Linnaeus, é *Artemisia*.[4] A **artemisinina**, um extrato químico pouco solúvel

da *Artemisia*, é um esquizonticida sanguíneo de rápida atuação, mostrando-se efetivo no tratamento da crise aguda de malária (incluindo a malária resistente à cloroquina e a malária cerebral). Em ensaios randomizados, as artemisininas curaram ataques de malária, incluindo a malária cerebral, mais rapidamente e com menos efeitos indesejados do que outros agentes antimaláricos. A artemisinina e seus derivados são eficazes contra o *P. falciparum* multirresistente na África Subsaariana e, combinada com a mefloquina, contra o *P. falciparum* multirresistente no Sudeste Asiático.

■ Aspectos farmacocinéticos

Os derivados de artemisinina, que incluem o **artesunato** (um derivado solúvel em água, disponível em alguns países) e o **arteméter**, têm maior atividade e melhor absorção. Esses compostos são concentrados nos eritrócitos infectados e, entrando nos vacúolos digestivos, sua "ponte de endoperóxido" atípica é ativada pelo ferro da heme, originando compostos de oxigênio altamente reativo. Estes causam lesão irreversível às proteínas, membranas lipídicas e outros alvos parasitários. Tais fármacos não têm efeitos nos hipnozoítos hepáticos. A artemisinina pode ser administrada por via oral, intramuscular ou por supositório; o arteméter, por via oral ou intramuscular; e o artesunato, por via intramuscular ou intravenosa. São rapidamente absorvidos e amplamente distribuídos, e são convertidos no fígado para o metabólito ativo di-hidroartemisinina. A meia-vida da artemisinina é de aproximadamente 4 horas; do artesunato, de 45 minutos; e do arteméter, de 4 a 11 horas.

Há poucos **efeitos adversos**. Houve relatos de bloqueio cardíaco transitório, queda na contagem neutrofílica sanguínea e breves episódios de febre. Nos estudos com animais, a artemisinina provoca lesão não usual em alguns núcleos do tronco encefálico, particularmente naqueles envolvidos na função auditiva; entretanto, não há incidência relatada de neurotoxicidade nos seres humanos.

Em estudos realizados com roedores, a artemisinina potencializou os efeitos de mefloquina, primaquina e tetraciclina; foi sinérgica com a cloroquina; e antagonizou as sulfonamidas e os antagonistas dos folatos. Por essa razão, os derivados da artemisinina são frequentemente usados em combinação com outros fármacos antimaláricos como parte de regimes

ACT; por exemplo, com frequência, o arteméter é administrado em combinação com lumefantrina.

■ Resistкncia

Inicialmente, a resistência não era um grande problema, mas, de modo alarmante, registros de que o parasito em algumas áreas do mundo (p. ex., Sudeste Asiático) estava se tornando menos sensível a esses fármacos – isolados ou em combinações ACT – começaram a aparecer há cerca de uma década (Blasco *et al.*, 2017). A situação é monitorada de maneira muito cuidadosa.

Atovaquona

A **atovaquona** é um fármaco hidroxinaftoquinonônico usado profilaticamente para evitar a malária e tratar os casos resistentes a outros fármacos. Atua primariamente inibindo a cadeia de transporte mitocondrial de elétrons do parasito, possivelmente imitando o substrato natural ubiquinona. Em geral, a atovaquona é usada em combinação com o fármaco antifolato proguanil, pois atuam juntos na obtenção de um efeito antimalárico sinérgico. O mecanismo subjacente a esse efeito não é conhecido, porém a sinergia é específica para esses dois fármacos, porque outros fármacos antifolato ou inibidores do transporte de elétrons não provocam esse efeito. Quando combinada com o proguanil, a atovaquona é francamente efetiva e bem tolerada. Poucos efeitos adversos de tal combinação de tratamento foram relatados, porém podem ocorrer dor abdominal, náuseas e vômitos. Gestantes ou lactantes não devem receber atovaquona.

■ Resistкncia

A resistência à atovaquona é rápida e resulta de mutação puntiforme isolada no gene para o citocromo B. A resistência ao tratamento combinado com a atovaquona e o proguanil é menos comum.

NOVOS FБRMACOS ANTIMALБRICOS EM POTENCIAL

A malária foi chamada “doença reemergente”, muito por causa do aumento do aparecimento de cepas resistentes do parasito. Nenhum fármaco *sintético* novo foi descoberto em mais de 40 anos e, como tal, o progresso tornou-se uma questão urgente. Sucessos tanto na procura de novas substâncias (Thota, 2016; Mishra *et al.*, 2017) quanto de novos alvos (p. ex., Achieng *et al.*, 2017; Deu, 2017), em conjunto com melhor compreensão dos aspectos da farmacocinética dos fármacos atuais (Na-Bangchang e Karbwang, 2009; Basore *et al.*, 2015), deveriam originar melhores regimes de tratamento. Held *et al.* (2015) reviram novos antimaláricos em desenvolvimento de fase II.

Contudo, talvez o avanço mais significativo tenha sido a aplicação da síntese biológica para resolver o problema de produção de artemisinina. Comprovadamente, é difícil sintetizar a artemisinina por meio de técnicas químicas convencionais, sendo igualmente difícil sua coleta em grandes quantidades. A utilização de leveduras geneticamente modificadas transfectadas com genes de *Artemisia* tornou possível a produção de grandes quantidades do precursor *ácido artemisínico*, facilmente convertido em *artemisinina* (Paddon *et al.*, 2013), aliviando, assim, a desanimadora escassez do fármaco.

As perspectivas de uma vacina eficaz contra a malária também têm aumentado significativamente na última década, e alguns candidatos (especialmente para *P. falciparum*) têm sido submetidos a ensaios clínicos organizados pela OMS e outras instituições. A discussão vai além do âmbito do presente capítulo, mas recomenda-se a leitura de Hoffman *et al.* (2015) e Matuschewski (2017) para mais informações.

AMEBHASE E FБRMACOS AMEBICIDAS

A amebíase é causada por infecção com uma ou mais cepas de organismos *Entamoeba*. A infecção pode ser assintomática ou provocar uma série de sintomas GI, alguns dos quais podem ser graves. O principal organismo em questão é a *Entamoeba histolytica*, o agente causal da disenteria amebiana, que pode produzir uma colite grave (disenteria) e, algumas vezes, abscessos hepáticos.

▼ A infecção é encontrada em todo o mundo, embora seja mais frequente nos climas mais quentes, e está associada a más condições sanitárias. Acredita-se que aproximadamente 500 milhões de pessoas tenham a doença, resultando em cerca de 40.000 a 100.000 mortes por ano. Considera-se que essa seja a segunda principal causa de morte por doenças parasitárias em todo o mundo.

O microrganismo tem ciclo de vida simples, e os seres humanos são os hospedeiros principais. A infecção, em geral disseminada por falta de higiene, segue-se à ingestão dos cistos maduros na água ou no alimento contaminado com fezes humanas. Os cistos infectantes passam para o cólon, em que se desenvolvem em trofozoítos. Esses microrganismos móveis aderem às células epiteliais do cólon, utilizando lecitina que contém galactose na membrana da célula do hospedeiro, onde os trofozoítos alimentam-se, multiplicam-se, tornam-se císticos e, eventualmente, saem nas fezes, completando, assim, seu ciclo de vida. Alguns indivíduos são "portadores" assintomáticos e abrigam o parasito sem desenvolver a doença, mas os cistos estão presentes em suas fezes e podem infectar outros indivíduos. Os cistos podem sobreviver fora do corpo por pelo menos 1 semana em ambiente úmido e fresco.

O trofozoíto lisa as células da mucosa do cólon (por isso "histolítica"), usando proteases, os *amebaporos* (peptídios que formam poros nas membranas celulares), ou por induzir a apoptose da célula do hospedeiro. O microrganismo, então, invade a submucosa, onde secreta fatores que modificam a resposta do hospedeiro, o que, se assim não fosse, seria fatal para o parasito. É esse processo que produz a diarreia sanguinolenta característica e a dor abdominal, embora a infecção abdominal crônica possa estar presente na ausência de

disenteria. Em alguns indivíduos, um *granuloma amebiano* (ameboma) pode estar presente na parede intestinal. Os trofozoítos também podem migrar através do tecido intestinal lesionado para o sangue portal e, assim, para o fígado, dando origem ao sintoma extraintestinal mais comum da doença: os abscessos hepáticos amebianos.

Fármacos antimaláricos 

- A **cloroquina** é um esquizonticida sanguíneo que é concentrado no parasito e inibe a heme-polimerase. Ativa por via oral; tem meia-vida de 50 horas. *Efeitos adversos*: alterações GI, tonturas e urticária. As injeções em *bolus* intravenoso podem causar arritmias. Atualmente, a resistência é comum
- A **quinina** é um esquizonticida sanguíneo. Pode ser administrada por via oral ou intravenosa; tem meia-vida de 10 horas. *Efeitos adversos*: alterações do trato GI, zumbido, visão turva e, em doses maiores, arritmias e alterações do SNC. Em geral, é administrada em tratamento combinado com:
  - **Pirimetamina**, antagonista do folato que age como esquizonticida sanguíneo lento (oralmente ativo; meia-vida de 4 dias) e também
  - **Dapsona**, sulfona (oralmente ativa; meia-vida de 24 a 48 horas) ou
  - **Sulfadoxina**, sulfonamida de ação prolongada (oralmente ativa; meia-vida de 7 a 9 dias)
- O **proguanil**, um antagonista do folato, é um esquizonticida sanguíneo lento com alguma ação nas formas hepáticas primárias do *P. vivax*. Oralmente ativo; meia-vida de 16 horas
- A **mefloquina** é um agente esquizonticida sanguíneo ativo contra o *P. falciparum* e o *P. vivax*, e age inibindo a heme-polimerase parasitária. Oralmente ativa; tem meia-vida de 30 dias. O início da ação é lento. Efeitos adversos: alterações GI, neurotoxicidade e problemas psiquiátricos
- A **primaquina** é efetiva contra os hipnozoítos hepáticos, além de ativa contra os gametócitos. Oralmente ativa; tem meia-vida de 36 horas. Efeitos adversos: alterações do trato GI e, com doses maiores, metemoglobinemia. Hemólise eritrocítica nos indivíduos com deficiência genética de glicose-6-fosfato desidrogenase
- Os derivados da **artemisinina** são amplamente usados em combinação com outros fármacos, como a **lumefantrina**. São agentes esquizonticidas

sanguíneos de rápida atuação, efetivos tanto contra *P. falcifarum* quanto contra *P. vivax*

- O **artesunato** é hidrossolúvel e pode ser administrado por via oral ou por vias intravenosa, intramuscular ou retal. Os efeitos adversos são raros. A resistência até o momento é incomum
- A **atovaquona** (em combinação com o **proguanil**) é usada para prevenção e tratamento de malária aguda, não complicada pelo *P. falcifarum*. A combinação de fármacos é efetiva por via oral. É administrada em intervalos regulares durante 3 a 4 dias. Efeitos adversos: diarreia, náuseas e vômitos. A resistência à **atovaquona** desenvolve-se rapidamente se for administrada de forma isolada.

O uso de fármacos para tratar essa situação depende amplamente do local e do tipo de infecção. Os fármacos de escolha para as várias formas de amebíase são os seguintes:

- **Metronidazol** (ou **tinidazol**), seguido de **diloxanida** para a amebíase intestinal invasiva aguda, que resulta em disenteria amebiana grave aguda
- Diloxanida para amebíase intestinal crônica
- Metronidazol, seguido de diloxanida, para amebíase hepática
- Diloxanida para o estado sintomático de "portador".

Esses agentes são frequentemente usados em combinação.

Metronidazol

O metronidazol destrói os trofozoítos da *E. histolytica,* porém não tem efeito sobre os cistos. Trata-se do fármaco de escolha para a amebíase invasiva do intestino ou do fígado, porém mostra-se menos efetivo contra os microrganismos no lúmen do intestino. O metronidazol é ativado pelos microrganismos anaeróbicos para um composto que danifica o DNA, provocando, então, apoptose em células parasitárias.

Em geral, o metronidazol é administrado por via oral e é completamente absorvido. Preparações retais e intravenosas também estão disponíveis. É

rapidamente distribuído pelos tecidos, alcançando concentrações elevadas nos líquidos corporais, incluindo o líquido cerebrospinal. Uma parte é metabolizada, porém a maior parte é eliminada na urina.

Os efeitos adversos são leves. O fármaco deixa um sabor metálico e amargo na boca, porém, em doses terapêuticas, provoca poucos efeitos adversos. Foram relatadas alterações GI menores, bem como sintomas do SNC (tonturas, cefaleia, neuropatias sensitivas). O fármaco provoca reação semelhante ao dissulfiram com o álcool (ver Capítulo 50), o qual deve ser estritamente evitado. O metronidazol não deve ser usado na gestação.

O tinidazol é similar ao metronidazol em seu mecanismo de ação e nos efeitos adversos, porém é eliminado mais lentamente, com meia-vida de 12 a 14 horas.

Diloxanida

A diloxanida ou, mais comumente, seu éster insolúvel, o furoato de diloxanida, é o fármaco de escolha no caso do paciente infectado assintomático e, com frequência, é administrada preventivamente, após a doença ter sido revertida com o metronidazol. Ambos os fármacos têm ação amebicida direta, afetando os parasitos antes do encistamento. O furoato de diloxanida é administrado por via oral e age sem ser absorvido. Tem excelente perfil de segurança, mas pode haver efeitos gastrintestinais adversos ou outros efeitos.

Outros fármacos que eventualmente são usados incluem o antibiótico **paromomicina** (ver Leitura recomendada para mais informação).

TRIPANOSSOMHASE E FБRMACOS TRIPANOSSOMICIDAS

Os tripanossomos pertencem ao grupo dos protozoários flagelados patogênicos. Dois subtipos de *Trypanosoma brucei* (*rhodesiense* e *gambiense*) causam a doença do sono na África (também chamada *HAT* – tripanossomíase humana africana [do inglês, *human african trypanosomiasis*). Na América do Sul, outra espécie, o *Trypanosoma cruzi*, provoca a *doença de Chagas* (também conhecida como tripanossomíase americana).

Quase eliminada em 1960, a HAT reapareceu, mas, graças às campanhas públicas conjuntas, o número de casos está agora diminuindo novamente. Em 2017, a OMS reportou menos de 20.000 casos de cerca de 65 milhões de pessoas em risco de contrair a doença do sono. A doença causada pelo *T. b. rhodesiense* é a forma mais agressiva, embora menos disseminada. Fatores como agitação civil, fome e AIDS incentivam a disseminação da doença, reduzindo as chances de distribuir medicação, ou porque os pacientes são imunocomprometidos. As infecções por tripanossoma relacionadas também constituem um grande risco para o gado, tendo, portanto, impacto secundário na saúde e no bem-estar humanos. No caso da doença de Chagas, acredita-se que cerca de 7 milhões de pessoas tenham a infecção.

Fármacos usados na amebíase 

A amebíase é causada pela infecção por *Entamoeba histolytica*, que acarreta disenteria e abscessos hepáticos. O microrganismo pode apresentar-se na forma invasiva móvel ou como cisto. Os principais fármacos são os seguintes:

- **Metronidazol** administrado por via oral (meia-vida de 7 horas). Ativo para a forma invasiva no intestino e no fígado, porém não para os cistos. Efeitos adversos (raros): alterações GI e sintomas do SNC. O **tinidazol** é semelhante. O tratamento continuado dirigido ao lúmen GI é necessário para assegurar a erradicação
- A **diloxanida** é um agente luminal administrado por via oral sem efeitos adversos sérios. É ativa, enquanto não absorvida, contra a forma não invasiva, no trato GI.

▼ O vetor da HAT é a mosca-tsé-tsé. Em ambos os tipos da doença, há uma lesão local inicial de entrada, que pode (no caso do *T. b. rhodesiense*) desenvolver uma *ferida dolorosa* (úlcera). A isso, seguem-se surtos de parasitemia e febre, à medida que o parasito vai penetrando no sistema hemolinfático. A lesão dos órgãos é causada pelos parasitos e pelas toxinas que eles liberam

na segunda fase da doença. Esta se manifesta como "doença do sono" quando o parasito chega ao SNC, causando sonolência e colapso neurológico progressivo. Quando são deixadas sem tratamento, essas infecções são fatais.

O *T. cruzi* é transmitido por outros insetos hematófagos, incluindo os "barbeiros". As fases iniciais da infecção são semelhantes, mas os parasitos podem danificar coração, músculos e, por vezes, fígado, baço, ossos e intestinos. Muitas pessoas têm infecções crônicas. A taxa de cura é boa se o tratamento começar logo após a infecção, mas este é menos bem-sucedido se for adiado.

Os principais fármacos usados para a doença do sono africana são a **suramina**, sendo a **pentamidina** uma alternativa no estágio hemolinfático da doença, e o arsênico **melarsoprol** no estágio tardio, com o envolvimento do SNC e a **eflornitina** (Burchmore *et al.*, 2002; Burri e Brun, 2003). Todos têm efeitos adversos tóxicos. O **nifurtimox**, a eflornitina e o **benznidazol** são usados na doença de Chagas; contudo, não há tratamento realmente efetivo para essa forma de tripanossomíase.

Suramina

A suramina foi introduzida no tratamento da tripanossomíase em 1920. Esse fármaco liga-se firmemente às proteínas plasmáticas do hospedeiro, e o complexo entra no tripanossomo por endocitose, de onde é liberado pelas proteases lisossômicas. Ele inibe as principais enzimas parasitárias, induzindo a destruição gradual das organelas, de forma que os microrganismos são eliminados da circulação após um breve intervalo.

O fármaco é administrado por injeção intravenosa lenta. A concentração sanguínea cai rapidamente nas primeiras horas e mais lentamente ao longo dos dias seguintes. Uma concentração residual permanece por 3 a 4 meses. A suramina tende a se acumular no fagócito mononuclear e nas células do túbulo proximal do rim.

Os efeitos adversos são comuns. A suramina é relativamente tóxica, particularmente em pacientes desnutridos, e o principal órgão é o rim.

Muitos outros efeitos adversos de desenvolvimento lento relatados incluem atrofia óptica, insuficiência suprarrenal, erupções cutâneas, anemia hemolítica e agranulocitose. Alguns indivíduos apresentam reação idiossincrática imediata à injeção de suramina, que pode incluir náuseas, vômitos, choque, convulsões e perda de consciência.

Pentamidina

A pentamidina exerce ação tripanossomicida direta *in vitro*. É rapidamente captada pelos parasitos por um transportador dependente de energia de alta afinidade e acredita-se que interaja com seu DNA. O fármaco é administrado por via intravenosa ou por injeção intramuscular profunda, em geral diariamente, por 10 a 15 dias. Após a absorção do local da injeção, liga-se fortemente aos tecidos (especialmente ao rim) e é eliminada lentamente; somente 50% de uma dose são eliminados em 5 dias. Concentrações relativamente elevadas do fármaco persistem no rim, no fígado e no baço por vários meses, porém ele não atravessa a barreira hematencefálica. Também é ativa em pneumonia por *Pneumocystis* (ver Capítulo 52). Sua utilidade é limitada por seus efeitos adversos – provoca imediata diminuição na pressão sanguínea, com taquicardia, falta de ar e vômito, além de toxicidade séria tardia, como lesão renal, comprometimento hepático, discrasias sanguíneas e hipoglicemia.

Melarsoprol

▼ Trata-se de um composto arsênico orgânico utilizado principalmente quando o SNC foi atingido. É administrado por via intravenosa e penetra no SNC em concentrações elevadas, no qual será capaz de destruir o parasito. Trata-se de um fármaco altamente tóxico que produz muitos efeitos adversos, incluindo encefalopatia e, algumas vezes, morte imediata. Por isso, somente é administrado sob estrita supervisão.

Eflornitina

▼ A eflornitina inibe a enzima ornitina descarboxilase do parasito. Mostra boa atividade sobre *o T. b. gambiense* e é usada como apoio para o melarsoprol, embora, infelizmente, tenha atividade limitada contra o *T. b. rhodesiense*. Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves, mas são prontamente revertidos quando o tratamento é interrompido. A terapia combinada com nifurtimox e eflornitina originou resultados promissores em pacientes com doença em estágio avançado.

Há urgente necessidade de novos agentes para tratar algumas infecções causadas por tripanossomas, em parte, em virtude da toxicidade dos fármacos existentes e, em parte, por conta do desenvolvimento de resistência aos fármacos. Há algum motivo para otimismo, e novos agentes, bem como novas modalidades de tratamento, estão sob investigação (Barrett, 2010; Brun *et al.*, 2011).

OUTRAS INFEC3XES CAUSADAS POR PROTOZOБRIOS E FБRMACOS UTILIZADOS EM SEU TRATAMENTO

LEISHMANIOSE

Os microrganismos *Leishmania* são protozoários flagelados, e a *leishmaniose*, a infecção por eles causada, é transmitida pelo flebotomíneo. De acordo com a OMS (referente a 2017), entre 0,7 e 1,3 milhão de novos casos e 20.000 a 30.000 mortes são registrados a cada ano. Com o aumento das viagens internacionais, a leishmaniose vem sendo importada para novas áreas, e infecções oportunistas têm sido relatadas (particularmente em pacientes com AIDS).

▼ O vetor é o flebotomíneo-fêmea. O parasito existe em uma forma flagelada (*promastigota*) no intestino do inseto infectado, e na forma intracelular não flagelada (*amastigota*) nos fagócitos mononucleares do hospedeiro mamífero infectado. Nessas células, o parasito desenvolve-se em fagolisossomas modificados. Promovem uma série de contramedidas (Singh *et al.*, 2012), favorecem a geração de citocinas Th2 e subvertem os

sistemas microbicidas do macrófago, de modo a assegurar sua sobrevivência. Os amastigotas se multiplicam e, eventualmente, a célula infectada libera uma nova geração de parasitos no sistema hemolinfático, onde podem infectar mais macrófagos e, possivelmente, outras células.

Existem diferentes espécies de *Leishmania* em distintas áreas geográficas, provocando manifestações clínicas diversas (ver Tabela 55.1). As apresentações típicas incluem:

- A *forma cutânea*, que se apresenta como uma ferida desagradável ("chaga oriental", "úlcera de Chiclero" e outros nomes) e pode curar-se espontaneamente, embora, eventualmente, deixe cicatriz. Essa é a forma mais comum, sendo encontrada no continente americano, em alguns países do Mediterrâneo e em determinadas zonas da Ásia Central
- Uma *forma mucocutânea* ("espúndia" e outros nomes), que se apresenta como grandes úlceras das membranas mucosas da boca, do nariz e da garganta; a maioria dos casos é vista na América do Sul
- Uma *forma visceral* grave ("calazar" e outros nomes), em que o parasito se dissemina na corrente sanguínea, provocando hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e febre intermitente. Essa manifestação é encontrada principalmente no subcontinente indiano e na África Ocidental.

Os principais medicamentos utilizados na leishmaniose visceral são compostos de antimônio pentavalente, como **estibogliconato de sódio** e pentamidina, bem como **anfotericina** (ver Capítulo 54), que, por vezes, é usada como tratamento de seguimento. A **miltefosina**, um fármaco antitumoral, também é usada em alguns países (não no Reino Unido), assim como o **antimoniato de meglumina**.

O estibogliconato de sódio é administrado por via intramuscular ou intravenosa lenta por um período de 10 dias. É rapidamente eliminado na urina, sendo 70% excretados em 6 horas. Pode ser necessária mais de uma

sequência de tratamento. O mecanismo de ação do estibogliconato de sódio não está esclarecido, porém o fármaco pode acentuar a produção de radicais livres de oxigênio tóxicos no parasito.

Os *efeitos adversos* incluem anorexia, vômito, bradicardia e hipotensão. Podem ocorrer tosse e dor subesternal durante a infusão intravenosa. Hepatite reversível e pancreatite são comuns.

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) também é efetiva no tratamento tanto da leishmaniose cutânea quanto da visceral. O fármaco pode ser administrado por via oral e é bem tolerado. Os efeitos adversos são brandos e incluem náuseas e vômitos. *In vitro*, o fármaco induz a fragmentação do DNA e a apoptose nos parasitos.

Outros fármacos, como os antibióticos e os antifúngicos, podem ser administrados concomitantemente com os agentes citados. Em alguns casos, exercem alguma ação no parasito por conta própria, porém sua utilidade principal consiste em controlar a disseminação das infecções secundárias.

Resistência aos medicamentos atuais, em particular ao antimônio pentavalente (possivelmente causada por aumento da expressão de uma bomba de efluxo de antimônio), é um problema grave e não há perspectiva imediata de vacina. A farmacologia dos fármacos atuais e as perspectivas de novos agentes foram revisadas por Singh *et al.* (2012).

TRICOMONHASE

O principal microrganismo *Trichomonas* que produz doença nos seres humanos é o *T. vaginalis*. As cepas virulentas causam inflamação da vagina e, algumas vezes, da uretra nos homens. O principal fármaco empregado no tratamento é o metronidazol (ver Capítulo 52), embora a resistência a esse fármaco esteja em crescimento. Doses elevadas de tinidazol também são efetivas, com poucos efeitos colaterais.

GIARDHASE

A *Giardia lamblia* coloniza o trato GI superior em sua forma trofozoítica, e os cistos saem nas fezes. A infecção é, então, disseminada pela ingestão de alimento ou água contaminados com material fecal contendo os cistos. É encontrada em todo o mundo, e as epidemias causadas por más condições

sanitárias não são incomuns. O metronidazol é o fármaco de escolha, e o tratamento é geralmente muito efetivo. Tinidazol ou mepacrina podem ser utilizados como alternativas.

TOXOPLASMOSE

O gato é o hospedeiro definitivo do *Toxoplasma gondii*, um membro patogênico desse grupo de organismos (*i. e.*, é o único hospedeiro no qual o ciclo sexual pode ocorrer). Expele os cistos infecciosos em suas fezes; os seres humanos podem, inadvertidamente, tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasito. Os oocistos digeridos desenvolvem-se em esporozoítos e, em seguida, em trofozoítos, e finalmente encistam-se nos tecidos. Na maioria dos indivíduos, a doença é assintomática ou autolimitada, embora as infecções intrauterinas possam causar graves lesões no feto em desenvolvimento e também infecção generalizada fatal em pacientes imunossuprimidos ou com AIDS, nos quais pode ocorrer encefalite pelo *Toxoplasma*. Nos seres humanos, o *T. gondii* infecta numerosos tipos de células e apresenta um estágio replicativo muito virulento.

O tratamento de escolha é a pirimetamina-sulfadiazina (a qual, contudo, deve ser evitada em gestantes); com a **sulfametoxazol**-trimetoprima (cotrimoxazol; ver Capítulo 52) ou as combinações de pirimetamina com **clindamicina**, **claritromicina** ou **azitromicina** (ver Capítulo 52), a resposta mostrou-se promissora.

PNEUMOCYSTIS

Reconhecido inicialmente em 1909, o *Pneumocystis carinii* (agora conhecido como *P. jirovecii*; ver também Capítulo 54) compartilha características estruturais com protozoários e fungos, deixando sua classificação precisa incerta. Previamente considerado um microrganismo amplamente distribuído, agora é reconhecido como importante causa de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. É comum na AIDS, em que a pneumonia por *P. jirovecii* é frequentemente o sintoma de apresentação, bem como a causa predominante de morte.

O **cotrimoxazol** de dosagem elevada (ver Capítulos 51 e 52) é o fármaco de escolha nos casos graves, com a pentamidina parenteral como alternativa. O tratamento de formas mais brandas da doença (ou profilaxia) pode ter efeito com atovaquona, trimetoprima-dapsona ou com a combinação clindamicina-primaquina.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

A farmacologia antiprotozoária é um enorme desafio global, com cada espécie apresentando seus próprios e distintos problemas para o investigador de novos fármacos antiprotozoários. No entanto, o problema não é simplesmente a falta de novos fármacos: por motivos econômicos, com frequência os países e as populações mais afetados não contam com infraestrutura eficiente para a distribuição e a administração segura dos fármacos que já possuímos. Comportamento cultural, guerras civis, fome e circulação de fármacos falsos ou com falhas, seca e catástrofes naturais também exacerbam esse problema.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Interações hospedeiro-parasito

Brenier-Pinchart, M.P., Pelloux, H., Derouich-Guergour, D., et al., 2001. Chemokines in host–parasite interactions. Trends Parasitol. 17, 292–296. (*Boa revisão do papel do sistema imunológico*)

Langhorne, J., Duffy, P.E., 2016. Expanding the antimalarial toolkit: targeting host-parasite interactions. J. Exp. Med. 213, 143–153. (*Artigo instigante que explora as oportunidades de descoberta de fármacos antimaláricos por informações sobre as interações hospedeiro-parasito. Um pouco técnico*)

Malária

Achieng, A.O., Rawat, M., Ogutu, B., et al., 2017. Antimalarials: molecular drug targets and mechanism of action. Curr. Top. Med. Chem. 17, 2114–2128. (*Revisão abrangente que trata principalmente da identificação de novos compostos químicos-alvo para o desenvolvimento de fármacos*)

Baird, J.K., 2005. Effectiveness of antimalarial drugs. N. Engl. J. Med. 352, 1565–1577. (*Excelente visão geral que aborda muitos aspectos da terapia farmacológica,*

a resistência aos fármacos e os fatores socioeconômicos que afetam o tratamento dessa doença – muito recomendado)

Basore, K., Cheng, Y., Kushwaha, A.K., Nguyen, S.T., Desai, S.A., 2015. How do antimalarial drugs reach their intracellular targets? Front. Pharmacol. 6, 91.

Blasco, B., Leroy, D., Fidock, D.A., 2017. Antimalarial drug resistance: linking *Plasmodium falciparum* parasite biology to the clinic. Nat. Med. 23, 917–928.

Butler, A.R., Khan, S., Ferguson, E., 2010. A brief history of malaria chemotherapy. J. R. Coll. Physicians Edinb. 40, 172–177. (*Aborda o tema por um ponto de vista histórico que começa com a descoberta da quinina e inclui os recentes desenvolvimentos na síntese de artemisinina. Boa visão geral*)

Deu, E., 2017. Proteases as antimalarial targets: strategies for genetic, chemical, and therapeutic validation. FEBS J. 284 (16), 2604–2628. (*O parasito da malária necessita digerir a hemoglobina, e certamente as proteases são importantes para isso. O autor revisa novas abordagens dirigidas às proteases para desenvolver novos fármacos. Alguns bons diagramas*)

Ezzet, F., Mull, R., Karbwang, J., 1998. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 46, 553–561. (*Lida com a farmacocinética dessa combinação terapêutica cada vez mais importante*)

Fidock, D.A., Rosenthal, P.J., Croft, S.L., et al., 2004. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 509–520. (*Revisão útil sobre os mecanismos de ação dos fármacos antimaláricos e novos conceitos para a avaliação de futuros candidatos*)

Foley, M., Tilley, L., 1997. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. Int. J. Parasitol. 27, 231–240. (*Revisão curta e boa; figuras úteis*)

Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., et al., 2008. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. J. Clin. Invest. 118, 1266–1276. (*Boa visão geral da doença, seu tratamento atual e futuro*)

Gorobets, N.Y., Sedash, Y.V., Singh, B.K., et al., 2017. An overview of currently available antimalarials. Curr. Top. Med. Chem. 17, 2143–2157.

Held, J., Jeyaraj, S., Kreidenweiss, A., 2015. Antimalarial compounds in Phase II clinical development. Expert Opin. Investig. Drugs 24, 363–382.

Hoffman, S.L., Vekemans, J., Richie, T.L., Duffy, P.E., 2015. The march toward malaria vaccines. Am. J. Prev. Med. 49, S319–S333. (*Trata do desenvolvimento de vacinas da malária. Algumas informações úteis e bons diagramas, mas por vezes um pouco técnico*)

Lanteri, C.A., Johnson, J.D., Waters, N.C., 2007. Recent advances in malaria drug discovery. Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2, 95–114. (*Esta revisão abrangente foca principalmente nos processos químicos, mas também conta com*

uma boa seção sobre alvos para fármacos e maneiras de otimizar as terapias já existentes)

Matuschewski, K., 2017. Vaccines against malaria-still a long way to go. FEBS J. 284 (16), 2560–2568. (*Atualização excelente e objetiva sobre o assunto das vacinas. Leitura direta*)

Mishra, M., Mishra, V.K., Kashaw, V., et al., 2017. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. Eur. J. Med. Chem. 125, 1300–1320. (*Boa revisão sobre vários aspectos da malária e seu tratamento. Recomendada*)

Muregi, F.W., Wamakima, H.N., Kimani, F.T., 2012. Novel drug targets in malaria parasite with potential to yield antimalarial drugs with long useful therapeutic lives. Curr. Pharm. Des. 18, 3505–3521. (*Boa estimativa da farmacologia antimalária e de como seu uso pode ser melhorado*)

Na-Bangchang, K., Karbwang, J., 2009. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. Fundam. Clin. Pharmacol. 23, 387–409. (*Excelente visão geral de toda a área, salientando a contribuição da farmacologia para o desenvolvimento de novos medicamentos. Altamente recomendada*)

O'Brien, C., 1997. Beating the malaria parasite at its own game. Lancet 350, 192. (*Abordagem sucinta e clara dos mecanismos de ação e da resistência dos atuais fármacos antimaláricos e de potenciais fármacos novos; diagrama útil*)

Paddon, C.J., Westfall, P.J., Pitera, D.J., et al., 2013. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. Nature 25, 528–532. (*O emprego de técnicas de biologia sintética para produzir ácido artemesínico em leveduras, de modo que a oferta global de artemisinina possa ser aumentada. Um verdadeiro pilar no tratamento*)

Shanks, G.D., Kain, K.C., Keystone, J.S., 2001. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. Clin. Infect. Dis. 33, 381–385. (*Um olhar útil para o futuro dos novos fármacos*)

Thota, S., Yerra, R., 2016. Drug discovery and development of antimalarial agents: recent advances. Curr. Protein Pept. Sci. 17, 275–279. (*Excelente revisão do realmente alarmante desenvolvimento de resistência aos antimaláricos. Também inclui bastante informação útil sobre como esses fármacos atuam. Alguns excelentes diagramas. Altamente recomendada*)

Amebíase

Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., et al., 2003. Amebiasis. N. Engl. J. Med. 348, 1565–1573. (*Boa revisão; concentra-se na patogênese da doença e traz uma tabela útil de fármacos e seus efeitos colaterais*)

Stanley, S.L., 2001. Pathophysiology of amoebiasis. Trends Parasitol. 17, 280–285. (*Bom relato da doença humana que incorpora alguns resultados obtidos com modelos animais, também de fácil leitura*)

Stanley, S.L., 2003. Amoebiasis. Lancet 361, 1025–1034. (*Registro abrangente e de fácil leitura que aborda todos os aspectos da doença, desde o diagnóstico até o tratamento. Excelente*)

Tripanossomíase

Aksoy, S., Gibson, W.C., Lehane, M.J., 2003. Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis. Adv. Parasitol. 53, 1–83. (*Artigo abrangente e substancial que aborda a biologia da mosca-tsé-tsé e também discute métodos alternativos para o controle da população de insetos. Não é tão bom quando se refere ao tratamento farmacológico, mas, se está interessado na biologia do inseto vetor da tripanossomíase, então este artigo é para você*)

Barrett, M.P., 2010. Potential new drugs for human African trypanosomiasis: some progress at last. Curr. Opin. Infect. Dis. 23, 603–608. (*Relato da farmacologia dos tripanocidas atuais e formas como sua utilização pode ser melhorada. Discute como novos agentes poderiam ser desenvolvidos usando [por exemplo] uma abordagem de biologia de sistemas*)

Brun, R., Don, R., Jacobs, R.T., Wang, M.Z., Barrett, M.P., 2011. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. Future Microbiol. 6, 677–691.

Burchmore, R.J., Ogbunude, P.O., Enanga, B., Barrett, M.P., 2002. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. Curr. Pharm. Des. 8, 256–267. (*Artigo conciso muito bom; discussão interessante das futuras possibilidades terapêuticas*)

Burri, C., Brun, R., 2003. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. Parasitol. Res. 90 (Suppl. 1), S49–S52. (*O título é autoexplicativo*)

Denise, H., Barrett, M.P., 2001. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. Biochem. Pharmacol. 61, 1–5. (*Boa abordagem da terapia farmacológica*)

Gehrig, S., Efferth, T., 2008. Development of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of human African trypanosomiasis with natural products (Review). Int. J. Mol. Med. 22, 411–419. (*Boa visão geral do tratamento farmacológico, incluindo seções sobre os mecanismos de resistência aos medicamentos*)

Keiser, J., Stich, A., Burri, C., 2001. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. Trends Parasitol. 17, 42–49. (*Excelente revisão sobre uma doença devastadora*)

Leishmaniose

Handman, E., Bullen, D.V.R., 2002. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. Trends Parasitol. 18, 332–334. (*Artigo muito bom que descreve como esse parasito coloniza os macrófagos e escapa da morte intracelular; fácil leitura*)

Mishra, J., Saxena, A., Singh, S., 2007. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. Curr. Med. Chem. 14, 1153–1169. (*O título é autoexplicativo!*)

Singh, N., Kumar, M., Singh, R.K., 2012. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. Asian Pac. J. Trop. Med. 5, 485–497. (*Excelente artigo que aborda o uso de fármacos para o combate da leishmaniose. Também expõe mecanismos de resistência com alguns detalhes. Altamente recomendado*)

Pneumonia por *Pneumocystis*

Warren, E., George, S., You, J., Kazanjian, P., 1997. Advances in the treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Pharmacotherapy 17, 900–916.

Recursos úteis na *web*

http://malaria.who.int/ (*A página da OMS contém as principais informações sobre malária – um ponto de partida fantástico para uma investigação mais aprofundada. Outros sites úteis cobrem tripanossomíase, leishmaniose e outras doenças protozoárias importantes*)

http://www.mmv.org/ (*Página da Medicines for Malaria Venture, parceria entre o setor privado e o setor público estabelecida para levarem fundos e a experiência de várias fontes para combater a malária*)

[1] Considerou-se, em certa época, que a malária surgia da terra pantanosa (daí o nome "*malária*" – ar ruim ou venenoso).

[2] A "malária do aeroporto" é causada por mosquitos infectados em aviões que chegam de áreas onde a doença é endêmica; a "malária da bagagem" é causada pela sua presença na bagagem que chega dessas áreas; e a "malária da pista" foi contraída por passageiros sem sorte que fizeram escala em áreas endêmicas, mas nem sequer saíram do avião.

[3] Daí a invenção das bebidas palatáveis contendo o fármaco, incluindo, é claro, a famosa "água tônica" consumida em conjunto com gim, vodca e outras bebidas.

[4] Os extratos de *Artemisia* têm sido usados durante milhares de anos na China para o tratamento das "febres". *Artemisia* era a mulher e irmã do rei de Halicarnassus no século IV. Ela ficou tão arrasada com a morte dele, que passou a misturar as cinzas do falecido marido com o que quer que estivesse bebendo, de modo que o líquido ficasse amargo. Uma vez que o absinto doce é notável pela sua amargura extrema, este foi apelidado em sua honra. O composto biologicamente ativo artemisina foi isolado por químicos chineses em 1972. Isso foi ignorado no Ocidente por mais de 10 anos, até que a OMS reconheceu a sua importância e, em 2002, colocou-a na lista dos seus "fármacos essenciais" para o tratamento da malária. Em 2015, a farmacologista chinesa Yoyou Tu ganhou o Prêmio Nobel pelo seu papel no desenvolvimento deste fármaco.

56 Fármacos Anti-helmínticos

CONSIDERA3XES GERAIS

Em todo o mundo, cerca de 1,5 bilhão de pessoas sofre de *helmintíase* – infecção causada por várias espécies de parasitos *helmintos* (vermes). Os habitantes de países tropicais ou subtropicais subdesenvolvidos estão em maior risco; as crianças, muitas vezes, são infectadas no nascimento (poliparasitismo é comum) e podem permanecer assim ao longo da vida. As consequências clínicas da helmintíase variam: por exemplo, nematoides filiformes causam principalmente desconforto, mas a *esquistossomose* (*bilharzíase*) ou a *ancilostomose* estão associadas à morbidade grave. Anemia, problemas nutricionais e déficit cognitivo são comuns em crianças infectadas por helmintos. A helmintíase é frequentemente coendêmica com malária, tuberculose e HIV/AIDS, juntando-se a essa carga de doença bem como interferindo nas campanhas de vacinação. Infecções por helmintos ainda são o maior motivo de preocupação em medicina veterinária, afetando tanto os animais domésticos quanto os de criação, levando à perda significativa de gado. Em virtude de sua prevalência e significado econômico, o tratamento farmacológico da helmintíase é, portanto, de grande importância na prática terapêutica.

INFESTA3XES HELMHNTICAS

Os helmintos compreendem dois grupos principais: os *nematelmintos* (nematoides, vermes redondos) e os *platelmintos* (vermes achatados ou planos). O último grupo está subdividido em *trematódeos* (fascíolas) e *cestoides* (tênias). Quase 350 espécies de helmintos foram encontradas nos seres humanos, e a maioria coloniza o trato gastrintestinal (GI). O alcance mundial e a incidência da helmintíase foram revistos por Lustigman *et al.* (2012).

Os helmintos têm ciclo de vida complexo, frequentemente envolvendo várias espécies de hospedeiro. A infecção por helmintos pode ocorrer de muitas maneiras, sendo a falta de higiene o fator contribuinte principal. Os seres humanos são, em geral, os hospedeiros *primários* (ou *definitivos*) para as infestações helmínticas, no sentido de que abrigam a forma reprodutiva sexualmente madura. A ingestão direta é comum: ovos ou larvas nas fezes de humanos infectados entram no solo e, subsequentemente, são ingeridos e infectam o hospedeiro *secundário* (*intermediário*). Em alguns casos, os ovos ou as larvas podem persistir no hospedeiro humano, tornando-se *encistados*, recobertos com tecido granuloso, dando origem à *cisticercose*. A larva encistada pode alojar-se nos músculos e nas vísceras ou, mais seriamente, nos olhos ou no cérebro.

Aproximadamente 20 espécies de helmintos são consideradas clinicamente significativas, e estas estão em duas categorias principais: aquelas em que o verme vive no canal alimentar do hospedeiro e aquelas em que o verme vive em outros tecidos do corpo do hospedeiro.

Os exemplos principais de vermes intestinais são:

- *Tênias*: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana* e *Diphyllobothrium latum*. Cerca de 85 milhões de pessoas na Ásia, na África e em partes da América abrigam um ou outro desses tipos de tênias. É provável que apenas os dois primeiros sejam vistos no Reino Unido. Os hospedeiros intermediários usuais das tênias mais comuns (*T. saginata* e *T. solium*) são o gado e os porcos. Os seres humanos contaminam-se ao comer carne crua ou pouco cozida contendo a larva, que se encontrava encistada no tecido muscular dos animais. A *H. nana* pode existir tanto no estágio adulto (verme intestinal) quanto no

estágio larval no mesmo hospedeiro, que pode ser humano ou roedor, embora alguns insetos (moscas, besouros) também possam servir como hospedeiros intermediários. A infecção é, em geral, assintomática. O *D. latum* contém dois hospedeiros intermediários sequenciais: um crustáceo de água doce e um peixe de água doce. Os seres humanos infectam-se ao comer o peixe cru, ou não completamente cozido, contendo a larva

- *Nematelmintos intestinais*: *Ascaris lumbricoides* (nematelminto comum), *Enterobius vermicularis* (nematoide filiforme, chamado de oxiúro nos EUA), *Trichuris trichiura* (verme-chicote é o nome popular), *Strongyloides stercoralis* (nematoide filiforme nos EUA), *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (ancilóstomos). Mais uma vez, a carne malcozida ou a comida contaminada são as causas mais importantes das infecções por nematelmintos, nematoides filiformes e vermes-chicotes, enquanto o ancilóstomo é geralmente adquirido quando a larva penetra através da pele. A perda sanguínea intestinal é a causa comum de anemia em regiões nas quais são endêmicos.

Os principais exemplos de vermes que vivem em outro lugar dos tecidos do hospedeiro são:

- *Fascíolas*: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum*. Estes causam a *esquistossomíase* (bilharziose). Os vermes adultos de ambos os sexos vivem e procriam nas veias ou nas vênulas da bexiga ou da parede intestinal. A fêmea põe ovos que passam para a bexiga ou para o intestino, desencadeando, então, inflamação nesses órgãos. Isso resulta em hematúria no primeiro caso e, ocasionalmente, em perda de sangue nas fezes, no último. Os ovos desenvolvem-se na água depois de eliminados do corpo e, assim, penetram no hospedeiro secundário – nesse caso, uma espécie particular de

caramujo. Depois de um período de desenvolvimento nesse hospedeiro, emergem as *cercárias* de nado livre. Estas são capazes de infectar humanos por meio da penetração pela pele. Cerca de 200 milhões de pessoas foram infectadas com esquistossomos dessa maneira

- *Nematelmintos dos tecidos: Trichinella spiralis, Dracunculus medinensis (filária*) e as filárias, que incluem *Wuchereria bancrofti, Loa loa, Onchocerca volvulus* e *Brugia malayi*. As filárias adultas vivem nos linfáticos, tecidos conjuntivos ou mesentério do hospedeiro e produzem embriões vivos ou *microfilárias*, que abrem caminho para a corrente sanguínea e podem ser ingeridas por mosquitos ou outros insetos que picam para se alimentar. Após um período de desenvolvimento dentro desse anfitrião secundário, a larva passa pelo aparelho bucal do inseto, infectando, assim, a próxima vítima. A maioria das filarioses é causada por *Wuchereria* ou *Brugia*, que causam a obstrução dos vasos linfáticos, produzindo a *elefantíase* – pernas desmesuradamente edemaciadas. Outras doenças relacionadas são *oncocercíase* ou oncocercose (em que a presença das microfilárias nos olhos provoca a “cegueira do rio” – causa primária, que pode ser prevenida, de cegueira na África e na América Latina) e loíase (em que as microfilárias causam inflamação na pele e em outros tecidos). A *Trichinella spiralis* causa triquinose; as larvas dos vermes-fêmeas vivíparos do intestino migram para o músculo esquelético, onde se encistam. Na *doença do verme-da-guiné*,[1] as larvas de *D. medinensis,* liberadas pelos crustáceos em poços e nascentes, são ingeridas e migram a partir do trato intestinal para amadurecer e acasalar nos tecidos; a fêmea grávida, então, migra para os tecidos subcutâneos da perna ou do pé, e pode fazer protrusão através de uma úlcera na pele. O verme pode ter até 1 metro de comprimento e deve ser removido cirurgicamente ou pelo

enrolamento mecânico lento do verme em um bastão por um período de dias, para assegurar que este não arrebente, porque os restos iriam apodrecer

- *Hidátide*. São cestoides da espécie *Echinococcus*, para os quais os cães são os hospedeiros primários, e as ovelhas, os hospedeiros intermediários. O estágio primário, intestinal, não ocorre nos seres humanos, porém, em algumas circunstâncias, os seres humanos podem atuar como hospedeiros intermediários, caso em que as larvas se desenvolvem em *cistos hidáticos* no interior dos tecidos, às vezes com consequências fatais.

Alguns nematoides, que, em geral, vivem no trato GI dos animais, podem atingir os seres humanos e penetrar nos tecidos. Uma infestação da pele, chamada *erupção rasteira* ou *larva migrans cutânea*, é causada pelas larvas dos nematoides filiformes dos cães e gatos que entram através do pé. A *larva migrans* visceral é causada pelas larvas dos nematelmintos do gênero *Toxocara* de cães e gatos.

FБRMACOS ANTI-HELMHNTICOS

Os primeiros medicamentos anti-helmínticos eficazes foram descobertos no século XX e incorporavam metais tóxicos, como arsênio (*atoxil*) ou antimônio (*tártaro emético*). Foram usados para tratar infecções por tripanossomos e esquistossomos.

Atualmente, os medicamentos anti-helmínticos geralmente agem por paralisação do parasito (p. ex., evitando a contração muscular), por dano ao verme, de forma que o sistema imune do hospedeiro possa eliminá-lo, ou alterando o metabolismo do parasito (p. ex., afetando a função dos microtúbulos). Uma vez que as exigências metabólicas desses parasitos variam muito de uma espécie para outra, os fármacos que são altamente eficazes contra um tipo de verme podem revelar-se ineficazes contra outros.

Para produzir efeito, o fármaco deve ser capaz de penetrar na dura cutícula exterior do verme ou ter acesso a seu trato alimentar. Isso pode apresentar dificuldades porque os helmintos têm diferentes estilos de vida, e

alguns vermes são exclusivamente *hematófagos* (“comedores de sangue”), enquanto outros são mais bem descritos como “pastores de tecido”. A complicação adicional é que muitos helmintos contêm bombas de efluxo de substâncias ativas que reduzem a concentração do fármaco no parasito. A via de administração e a dose de medicamentos anti-helmínticos são, portanto, importantes. Em uma inversão da ordem natural das coisas, vários fármacos anti-helmínticos empregados na medicina humana foram originalmente desenvolvidos para uso veterinário.

Alguns fármacos anti-helmínticos individuais são descritos resumidamente a seguir, e a Tabela 56.1 fornece indicações para seu uso. Muitos desses fármacos não são autorizados no Reino Unido porque são usados na base de “paciente nomeado”:[2] em alguns casos (p. ex., mebendazol), formas de dosagem restrita estão disponíveis nas farmácias.

Benzimidazyis

Este grupo inclui **mebendazol**, **tiabendazol** e **albendazol**, que são anti-helmínticos de largo espectro amplamente utilizados. Considera-se que atuem por meio da inibição da polimerização da betatubulina helmíntica, interferindo, assim, nas funções dependentes dos microtúbulos, como, por exemplo, a captura de glicose. Apresentam ação inibidora seletiva, sendo 250 a 400 vezes mais efetivos na produção desse efeito no tecido helmíntico do que no tecido do mamífero. No entanto, o efeito leva algum tempo para se desenvolver, e os vermes podem não ser expelidos por vários dias. As taxas de cura costumam ficar entre 60 e 100% na maioria dos parasitos.

Apenas 10% do mebendazol é absorvido depois da administração oral, porém uma refeição gordurosa aumenta a absorção. É rapidamente metabolizado, sendo os metabólitos eliminados na urina e na bile em 24 a 48 horas. Em geral, é administrado em dose única para os nematoides filiformes e 2 vezes/dia, por 3 dias, no caso de infestações por ancilóstomo e por nematelminto. O tiabendazol é rapidamente absorvido pelo trato GI, metabolizado muito velozmente e eliminado pela urina na forma conjugada. Ele pode ser administrado 2 vezes/dia, por 3 dias, em infestações por filárias e *Strongyloides*, e por até 5 dias em infestações pelo ancilóstomo e pelos nematelmintos. O albendazol é também mal absorvido, mas, como acontece com o mebendazol, a absorção é aumentada pelos alimentos, especialmente

gorduras. É metabolizado extensivamente pelo metabolismo pré-sistêmico em metabólitos de sulfóxido e sulfona. É provável que o primeiro seja a forma farmacologicamente ativa.

Os *efeitos adversos* são poucos com o albendazol ou com o mebendazol, embora algumas alterações GI possam ocorrer ocasionalmente. Os efeitos adversos com o tiabendazol são mais frequentes, porém, em geral, revelam-se transitórios; as alterações GI são as mais comuns, embora tenham sido relatadas cefaleia, tonturas e sonolência e possam ocorrer algumas reações alérgicas (febre, erupções cutâneas). O mebendazol não deve ser administrado a gestantes ou crianças com menos de 2 anos de idade.

Tabela 56.1 **Principais fármacos usados em infecções helmínticas e algumas indicações comuns.**

	Helminto	Principal(is) fármaco(s) utilizado(s)
Nematoide filiforme (oxiúro)	*Enterobius vermicularis*	Mebendazol, piperazina (não no Reino Unido)
	Strongyloides stercoralis (nematoide filiforme nos EUA)	Ivermectina, albendazol, mebendazol
Nematoide comum	*Ascaris lumbricoides*	Levamisol, mebendazol, piperazina (não no Reino Unido)
Outros nematoides (filárias)	Filariose linfática, “elefantíase” (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*)	Dietilcarbamazina, ivermectina
	Filariose subcutânea, “larva do olho” (*Loa loa*)	Dietilcarbamazina
	Oncocercose, “cegueira dos rios” (*Onchocerca volvulus*)	Ivermectina
	Verme-da-guiné (*Dracunculus medinensis*)	Praziquantel, mebendazol

	Triquiníase (*Trichinella spiralis*)	Tiabendazol, mebendazol
	Cisticercose (infestação pela larva *Taenia solium*)	Praziquantel, albendazol
	Tênia (*Taenia saginata*, *Taenia solium*)	Praziquantel, niclosamida
	Hidatidose (*Echinococcus granulosus*)	Albendazol
	Ancilostomíase (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)	Mebendazol, albendazol, levamisol
	Tricuríase (*Trichuris trichiura*)	Mebendazol, albendazol, dietilcarbamazina
Fascíolas sanguíneas (Schistosoma spp.)	Bilharzíase: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*	Praziquantel
Larva migrans cutânea	*Ancylostoma caninum*	Albendazol, tiabendazol, ivermectina
Larva migrans visceral	*Toxocara canis*	Albendazol, tiabendazol, dietilcarbamazina

Praziquantel

O praziquantel é um fármaco anti-helmíntico de amplo espectro e muito ativo que foi introduzido há mais de 20 anos. É o fármaco de escolha para todas as formas de esquistossomíase e também o agente geralmente adotado nos programas de larga escala para erradicação do esquistossomo. Também é útil na cisticercose. Afeta não apenas os esquistossomos adultos, mas também as formas imaturas e as cercárias – a forma do parasito que infesta os seres humanos por meio de penetração pela pele.

Este fármaco compromete a homeostase do Ca^{2+} no parasito, unindo-se aos locais de ligação reconhecidos da proteinoquinase C, em uma subunidade β dos canais de cálcio controlados por voltagem do esquistossomo (Greenberg, 2005). Isso induz o influxo do Ca^{2+}, com

contração rápida e prolongada da musculatura, e também eventual paralisia e morte do verme. O praziquantel compromete, ainda, o tegumento do parasito, disponibilizando novos antígenos, e assim pode tornar o verme mais suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro.

Administrado por via oral, o praziquantel é bem absorvido; parte significativa do fármaco é rapidamente transformada em metabólitos inativos na primeira passagem pelo fígado, e esses metabólitos são eliminados na urina. A meia-vida plasmática do composto original é de 60 a 90 minutos.

O praziquantel apresenta efeitos adversos mínimos em sua dosagem terapêutica. Tais efeitos, quando ocorrem, costumam ser transitórios e raramente têm importância clínica. Incluem alterações gastrintestinais, tontura, dores musculares e articulares, erupções cutâneas e febre baixa. Os efeitos podem ser mais marcantes nos pacientes com infestação acentuada de vermes e podem ser causados pelos produtos liberados pelos vermes mortos. O praziquantel é considerado seguro em gestantes e lactantes, propriedade importante para um fármaco que é comumente adotado nos programas de controle nacional da doença. Desenvolveu-se alguma resistência a esse fármaco.

Piperazina

A **piperazina** (descontinuada no Reino Unido) pode ser usada para tratar infestações pelos nematelmintos comuns (*A. lumbricoides*) e pelo nematoide filiforme (*E. vermicularis*). Essa substância inibe, de modo reversível, a transmissão neuromuscular no verme, provavelmente simulando o GABA (ver Capítulo 39), nos canais de cloreto controlados pelo GABA no músculo do nematoide. Os vermes paralisados são expelidos vivos pelos movimentos peristálticos intestinais normais. É administrada em conjunto com um laxante, como o **sene** (ver Capítulo 31), a fim de facilitar a expulsão dos vermes.

A piperazina é administrada por via oral e parte, porém não toda, é absorvida. É parcialmente metabolizada, e o restante é eliminado, de modo inalterado, pelos rins. O fármaco apresenta pouca ação farmacológica no hospedeiro. Quando usada para tratar os nematelmintos, a piperazina é

efetiva em dose única. No caso dos nematoides filiformes, faz-se necessário usá-la por um período maior (7 dias), em dosagem menor.

Os *efeitos adversos* podem incluir alterações GI, urticária e broncospasmo. Alguns pacientes apresentam tonturas, parestesias, vertigens e dificuldade de coordenação. O fármaco não deve ser administrado a pacientes grávidas ou com função renal ou hepática comprometidas.

Dietilcarbamazina

A **dietilcarbamazina** é um derivado da piperazina ativo nas infecções pelas filárias causadas por *B. malayi*, *W. bancrofti* e *L. loa*. A dietilcarbamazina rapidamente remove as microfilárias da circulação sanguínea e apresenta efeito limitado nos vermes adultos dentro dos linfáticos, com pouca ação nas microfilárias *in vitro*. Pode agir alterando o parasito, de modo que este se torne suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro ou interferindo no metabolismo araquidônico helmíntico.

Esse fármaco é bem absorvido por administração oral e é distribuído pelas células e tecidos do corpo, exceto o tecido adiposo. É parcialmente metabolizado, e tanto o fármaco original quanto seus metabólitos são totalmente eliminados na urina em 48 horas.

Os *efeitos adversos* são comuns, porém transitórios, desaparecendo em cerca de um dia, ainda que o fármaco continue a ser administrado. Os efeitos adversos do fármaco em si incluem alterações GI, artralgias, cefaleia e sensação geral de fraqueza. Os efeitos adversos alérgicos referentes aos produtos das filárias mortas são comuns e variam de acordo com a espécie do verme. Em geral, começam durante o primeiro dia de tratamento e duram de 3 a 7 dias, incluindo reações cutâneas, aumento das glândulas linfáticas, tonturas, taquicardia, além de alterações GI e respiratórias. Quando esses sintomas desaparecem, doses maiores do fármaco podem ser administradas sem problemas adicionais. O fármaco não é usado em pacientes com oncocercose, nos quais podem surgir importantes efeitos adversos.

Niclosamida

A **niclosamida** é amplamente usada no tratamento das infestações pela tênia, juntamente com o praziquantel. O *escólex* (a cabeça do verme que se liga ao

intestino do hospedeiro) e um segmento proximal são irreversivelmente danificados pelo fármaco; assim, o verme separa-se da parede intestinal e é expelido. Para a *T. solium*, o fármaco é administrado em dose única, após refeição leve, em geral seguida por purgativo 2 horas depois, no caso de os segmentos danificados de tênia liberarem ovos, os quais não são afetados pelo fármaco. No caso de outras infecções pela tênia, essa precaução não é necessária. A absorção é desprezível no trato GI.

Efeitos adversos: podem ocorrer náuseas, vômitos, prurido e cefaleia de leve intensidade, mas, em geral, esses efeitos são poucos, infrequentes e transitórios.

Levamisol

O **levamisol** é efetivo nas infestações pelo nematelminto mais comum (*A. lumbricoides*). Apresenta ação nicotina-símile (ver Capítulo 14), estimulando e, subsequentemente, bloqueando as junções neuromusculares. Os vermes paralisados são, então, expelidos nas fezes. Os ovos não são destruídos. Administrado por via oral, o fármaco é rapidamente absorvido e amplamente distribuído, atravessando a barreira hematencefálica. É metabolizado no fígado em metabólitos inativos, que são eliminados pelo rim. Sua meia-vida plasmática é de 4 horas. Apresenta efeitos imunomoduladores e, no passado, foi usado para tratar vários tumores sólidos.

Pode causar distúrbios no sistema nervoso central (SNC) e GI, bem como outros efeitos indesejados que incluem agranulocitose. O fármaco foi retirado do mercado norte-americano.

Ivermectina

Introduzida inicialmente em 1981 para uso veterinário, a **ivermectina** é segura e muito efetiva em seres humanos; com frequência é usada em campanhas de saúde pública em todo o mundo,[3] sendo o fármaco de primeira linha no tratamento de muitas infecções filariais. Produz bons resultados contra a *W. bancrofti*, causadora da elefantíase. A dose única destrói as microfilárias imaturas de *O. volvulus*, porém não os vermes adultos. A ivermectina é também a primeira escolha de fármaco para a

oncocercose, que causa a cegueira do rio, reduzindo a incidência de cegueira em até 80%. Também se mostra ativa contra vermes redondos: nematoides comuns, verme-chicote e vermes chatos, tanto do Reino Unido (*E. vermicularis*) quanto na variante americana (*S. stercoralis*), mas não é ativa nos ancilóstomos.

Quimicamente, a ivermectina é um agente semissintético derivado de um grupo de substâncias naturais, as *avermectinas*, obtidas a partir de um microrganismo actinomicético. O fármaco é administrado por via oral e tem meia-vida de 11 horas. Considera-se que a ivermectina destrua o verme pelas aberturas dos canais iônicos de cloreto controlados pelo glutamato (encontrados apenas nos invertebrados) e pelo aumento da condutância ao Cl^-; ou por se ligar a receptores de GABA ou por se ligar em um novo local alostérico no receptor nicotínico da acetilcolina, levando ao aumento na transmissão e à paralisia motora.

Os efeitos adversos incluem erupções cutâneas e prurido, mas, em geral, o fármaco é muito bem tolerado. Uma exceção interessante na medicina veterinária é a toxicidade para o SNC em cães da raça Collie.[4]

RESISTKNCIA AOS FБRMACOS ANTI-HELMHNTICOS

A resistência aos fármacos anti-helmínticos é um problema generalizado e crescente, afetando não apenas os seres humanos, mas também o mercado de saúde animal. Os mecanismos das mutações helmínticas nas formas de resistência farmacológica não foram tão bem compreendidos ou investigados, como no caso de outros micróbios. Durante os anos 1990, as infestações helmínticas nas ovelhas (e, em menor extensão, no gado) desenvolveram graus variados de resistência a vários fármacos. Os parasitos que desenvolveram tal resistência transmitiram essa capacidade à sua prole, levando ao fracasso no tratamento. O uso generalizado de agentes anti-helmínticos na lavoura foi relacionado à expansão das espécies resistentes.

Há, provavelmente, vários mecanismos moleculares que contribuem para a resistência ao fármaco. A presença da glicoproteína-P transportadora (ver Capítulo 10) em algumas espécies de nematoides já foi mencionada, e agentes como o **verapamil**, que bloqueiam esse transportador nos tripanossomos, podem reverter parcialmente a resistência aos benzimidazóis. No entanto, alguns aspectos da resistência ao benzimidazol podem ser

atribuídos a alterações em sua capacidade de ligação de alta afinidade com a betatubulina parasitária. Da mesma forma, a resistência ao levamisol está associada a mudanças na estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina.

A maneira pela qual os helmintos enganam o sistema imunológico do hospedeiro é de grande significância. Ainda que possam prosperar nos locais imunologicamente expostos, como os linfáticos ou a corrente sanguínea, muitos têm vida longa e podem coexistir com seus hospedeiros por muitos anos sem afetar seriamente sua saúde, ou, em alguns casos, sem sequer serem notados. É impressionante que as duas famílias principais de helmintos, embora evoluindo separadamente, demonstrem estratégias similares para evitar a destruição pelo sistema imunológico. Claramente, isso deve ser fundamental para a sobrevivência das espécies.

▼ Além dos antígenos externos que mudam rapidamente, o que perturba o reconhecimento imune, parece que muitos helmintos secretam produtos imunomoduladores que dirigem o sistema imune do hospedeiro para longe da resposta Th1 local (ver Capítulo 7), o que poderia lesionar o parasito, e, em vez disso, promovem um tipo de resposta sistêmica modificada Th2. Isso está associado com a produção de citocinas "anti-inflamatórias" pelo hospedeiro, como a interleucina-10, e é favorável aos parasitos ou pelo menos mais bem tolerado por estes. A imunologia subjacente a isso é fascinante, porém complexa (ver, p. ex., Harris, 2011; Harnett, 2014; McNeilly e Nisbet, 2014).

De forma irônica, a capacidade de os helmintos modificarem a resposta imunológica do hospedeiro dessa maneira pode ter algum valor na sobrevivência dos próprios hospedeiros. Por exemplo, além do efeito anti-inflamatório exercido pelas infecções helmínticas, vê-se também a rápida cicatrização dos ferimentos. Claramente, essa é uma vantagem para os parasitos que têm de penetrar nos tecidos sem destruí-lo, além de também ser benéfica para o hospedeiro. Propôs-se que as infestações helmínticas sejam capazes de mitigar algumas formas de malária e outras doenças, possivelmente conferindo vantagens de

sobrevivência nas populações em que essas doenças são endêmicas. A ingestão "terapêutica" deliberada de helmintos por pacientes foi avaliada como uma estratégia (reconhecidamente pouco atraente) para induzir a remissão de doenças inflamatórias como a doença de Crohn, colite ulcerosa e até mesmo esclerose múltipla (ver Capítulo 31; Summers *et al.*, 2005 a e b; Heylen *et al.*, 2014; Benzel *et al.*, 2012; Peon e Terrazas, 2016), embora sua efetividade em ensaios clínicos seja mista.

Com base no fato de as respostas Th2 poderem inibir, de forma recíproca, o desenvolvimento de doenças induzidas por Th1, há também a hipótese de que a ausência comparativa da doença de Crohn, bem como de algumas outras doenças autoimunes, nos países em desenvolvimento possa estar associada à elevada incidência de infestações parasitárias, e o aumento da incidência dessas moléstias no Ocidente estaria associado a uma assistência sanitária com melhor qualidade e à reduzida incidência de infestação por helmintos! Esse tipo de argumento costuma ser conhecido como "hipótese higiênica". Pelo lado negativo, no entanto, as infecções por helmintos podem subjugar a eficácia da vacinação contra tuberculose e outros programas de vacinação que dependem de uma resposta Th1 vigorosa (ver, por exemplo, Elias *et al.*, 2006 e Apiwattanakul *et al.*, 2014).

VACINAS E OUTROS NOVOS ENFOQUES

Apesar da enormidade dos problemas clínicos (e econômicos) associados à infecção helmíntica, existem novos fármacos anti-helmínticos em desenvolvimento, possivelmente porque a semelhança entre os alvos dos helmintos e dos mamíferos dificulta a obtenção de toxicidade seletiva. Novos candidatos como a **tribendimidina** estão sendo avaliados em uma série de infecções humanas e têm se mostrado promissores na infecção hepática casual (Duthaler *et al.*, 2016) e alguns fármacos veterinários novos (p. ex., **derquantel**) também estão sendo testados em humanos (Prichard *et*

al., 2012). A identificação de novas enzimas metabólicas parasitárias como alvos pode ajudar na futura concepção de fármacos (Timson, 2016).

Medidas de saúde pública para eliminar infecções por helmintos dependem da promoção de melhor saneamento e programas de administração massiva de fármacos (p. ex., McCarty *et al.*, 2014). O desenvolvimento de vacinas anti-helmínticas eficazes seria um grande passo no sentido deste desafio. O uso da proteína de superfície e de antígenos glicoproteicos como imunogenes levou a algum sucesso no âmbito das vacinas veterinárias (p. ex., Sciutto *et al.*, 2013; Bassetto e Amarante, 2015). O uso de ferramentas sofisticadas como genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, lipidômica (coletivamente conhecidas como "OMICS") para identificar novos agentes pode facilitar o progresso (Loukas *et al.*, 2011).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Artigos genéricos sobre helmintos e suas moléstias

Boatin, B.A., Basanez, M.G., Prichard, R.K., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: towards control and elimination. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1547. (*Análise das estratégias globais que seriam necessárias para se eliminarem as infecções helmínticas*)

Horton, J., 2003. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? Trends Parasitol. 19, 527–531. (*Revisão acessível sobre as infecções causadas por helmintos e seus tratamentos*)

Lustigman, S., Prichard, R.K., Gazzinelli, A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiases. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1582. (*Outro artigo nessa série que lida principalmente com a distribuição de doenças helmínticas em todo o mundo*)

McCarty, T.R., Turkeltaub, J.A., Hotez, P.J., 2014. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. Curr. Opin. Gastroenterol. 30, 18–24.

Fármacos anti-helmínticos

Burkhart, C.N., 2000. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. Vet. Hum. Toxicol. 42, 30–35. (*Artigo útil que enfoca a farmacologia da ivermectina*)

Croft, S.L., 1997. The current status of antiparasite chemotherapy. Parasitology 114, S3–S15. (*Um pouco antigo, mas fornece uma cobertura abrangente de muitos*

fármacos ainda em uso)

Geary, T.G., Sangster, N.C., Thompson, D.P., 1999. Frontiers in anthelmintic pharmacology. Vet. Parasitol. 84, 275–295. (*Registro cuidadoso das dificuldades associadas ao tratamento farmacológico. Um pouco antigo, mas ainda relevante*)

Greenberg, R.M., 2005. Are Ca^{2+} channels targets of praziquantel action? Int. J. Parasitol. 35, 1–9. (*Revisão interessante sobre a ação do praziquantel*)

Prichard, R., Tait, A., 2001. The role of molecular biology in veterinary parasitology. Vet. Parasitol. 98, 169–194. (*Excelente revisão da aplicação da biologia molecular para a compreensão do problema da resistência aos fármacos e para o desenvolvimento de novos agentes anti-helmínticos*)

Prichard, R.K., Basanez, M.G., Boatin, B.A., et al., 2012. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. PLoS Negl. Trop. Dis. 6, e1549. (*Outro artigo nesta série, fornecendo uma avaliação útil dos novos medicamentos anti-helmínticos*)

Robertson, A.P., Bjorn, H.E., Martin, R.J., 2000. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single channel properties. Eur. J. Pharmacol. 394, 1–8. (*Artigo de pesquisa sobre as interações do praziquantel e do levamisol com o receptor nicotínico dos nematoides e o mecanismo proposto para resistência ao fármaco*)

Timson, D.J., 2016. Metabolic enzymes of helminth parasites: potential as drug targets. Curr. Protein Pept. Sci. 17, 280–295. (*Um artigo que descreve tentativas de identificar mais alvos para fármacos seletivamente tóxicos. Descreve as vantagens e armadilhas das abordagens atuais*)

Vacinas anti-helmínticas

Bassetto, C.C., Amarante, A.F., 2015. Vaccination of sheep and cattle against haemonchosis. J. Helminthol. 89, 517–525. (*Revisa o progresso e as limitações associadas à vacinação contra nematoides gastrintestinais e a importância da escolha dos antígenos utilizados*)

Harris, N.L., 2011. Advances in helminth immunology: optimism for future vaccine design? Trends Parasitol. 27, 288–293. (*Artigo de fácil leitura que revê os últimos avanços sobre a imunologia da vacina helmíntica. Alguns bons diagramas*)

Loukas, A., Gaze, S., Mulvenna, J.P., et al., 2011. Vaccinomics for the major blood feeding helminths of humans. OMICS 15, 567–577. (*Descreve como a genômica e a proteômica dos parasitos estão auxiliando na procura de novos alvos para vacinação nos ancilóstomos e esquistossomos. Um pouco técnico*)

Sciutto, E., Fragoso, G., Hernandez, M., et al., 2013. Development of the S3Pvac vaccine against porcine *Taenia solium* cysticercosis: a historical review. J. Parasitol. 99, 686–692. (*Revisão de uma vacina experimental bem-sucedida. Essencialmente

com interesse devido à forma como a vacina foi preparada usando uma mistura de peptídios. Um pouco técnico)

Evasão imune por helmintos e exploração terapêutica

Apiwattanakul, N., Thomas, P.G., Iverson, A.R., McCullers, J.A., 2014. Chronic helminth infections impair pneumococcal vaccine responses. Vaccine 32, 5405–5410. (*O título é bastante explicativo*)

Benzel, F., Erdur, H., Kohler, S., et al., 2012. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. J. Helminthol. 86, 339–347. (*Um resumo interessante de um pequeno estudo com pacientes com EM que descreve como os ovos de tricuríase modularam o seu perfil imunológico*)

Duthaler, U., Sayasone, S., Vanobbergen, F., et al., 2016. Single-ascending-dose pharmacokinetic study of tribendimidine in opisthorchis viverrini-infected patients. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 5705–5715. (*Aborda o desenvolvimento de um novo fármaco para o tratamento da opistorquíase, uma doença parasitária contraída por intermédio de peixe malcozido no Sudeste Asiático. Tom principalmente farmacêutico*)

Elias, D., Akuffo, H., Britton, S., 2006. Helminths could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. Parasite Immunol. 28, 507–513. (*Introdução de fácil leitura sobre esse fenômeno para aqueles que querem aprofundar-se nesse tópico*)

Harnett, W., 2014. Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. Mol. Biochem. Parasitol. 195, 130–136. (*Resumo interessante sobre o isolamento e a identificação de produtos imunomoduladores secretados por helmintos e como estes poderiam ser usados para tratar doenças gastrintestinais*)

Heylen, M., Ruyssers, N.E., Gielis, E.M., et al., 2014. Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. Pharmacol. Ther. 143, 153–167. (*Boa consideração global de toda a área de "terapia de helmintos" e fácil de seguir. Recomendado*)

McNeilly, T.N., Nisbet, A.J., 2014. Immune modulation by helminth parasites of ruminants: implications for vaccine development and host immune competence. Parasite 21, 51. (*Os autores destacam evidências que sugerem que as infecções helmínticas podem afetar a capacidade do gado em controlar outras doenças, bem como interferir nas campanhas de vacinação*)

Peon, A.N., Terrazas, L.I., 2016. Immune-regulatory mechanisms of classical and experimental multiple sclerosis drugs: a special focus on helminth-derived treatments. Curr. Med. Chem. 23, 1152–1170. (*Revisa a ação imunomoduladora de muitos tratamentos farmacológicos para a EM e compara a ação dos*

imunomoduladores derivados dos helmintos. Inclui uma quantidade substancial de informação sobre a imunologia da EM)

Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R., Weinstock, J.V., 2005a. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. Gut 54, 87–90. (*Este artigo e o seguinte, pelos mesmos autores, descreve a ação da administração terapêutica de tricuríase em ensaios de pequena escala de colite de Crohn e ulcerosa. Leitura interessante*)

Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R.A., Weinstock, J.V., 2005b. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gastroenterology 128, 825–832.

[1] Agora, felizmente, eliminado de muitas regiões do mundo. Não existem tratamentos farmacológicos eficazes para a *dracunculíase*, mas o consumo de água limpa ou de água contaminada com a larva filtrada através de malhas de náilon ajudaram a reduzir a infecção global de 3,5 milhões para cinco casos em apenas 30 anos – a primeira doença parasitária globalmente erradicada.

[2] Situação em que o médico procura aprovação de uma companhia farmacêutica para usar um de seus fármacos em determinado indivíduo. O fármaco ou é “novo” e mostrou resultados promissores nos testes clínicos, mas ainda não foi licenciado, ou se trata de um fármaco já estabelecido, mas que não foi licenciado ainda porque a companhia não solicitou licença para o produto (possivelmente por motivos comerciais).

[3] A ivermectina é fornecida pelos produtores gratuitamente nos países em que a cegueira do rio é endêmica. Como os vermes se desenvolvem lentamente, uma única dose anual de ivermectina é suficiente para prevenir a doença.

[4] Gene de multirresistência aos fármacos (MDR) (ver Capítulo 3) que codifica para um transportador que expele ivermectinas do SNC; é mutado para uma forma inativa em cães da raça Collie.

57 Fármacos Anticâncer

CONSIDERA3XES GERAIS

O câncer é um dos grandes desafios para a farmacologia. Uma profusão de novos fármacos foi trazida para o mercado, devido, em parte, à natureza frequentemente terminal da doença e à vontade de um paciente aflito de experimentar um novo tratamento com esperança de prolongar a sua vida. Muitas das toxicidades associadas aos tratamentos do câncer são toleradas com esperança de cura. As empresas se esforçam continuamente para melhorar a eficácia dos fármacos contra o câncer sem aumentar a toxicidade, resultando em uma série de novas terapias anticâncer que evoluíram e melhoraram ao longo das últimas décadas. Neste capítulo, consideramos o câncer no geral e a terapia farmacológica anticâncer. Primeiro, discute-se a patogênese do câncer e, em seguida, descrevem-se os fármacos que podem ser utilizados para tratar a doença maligna. Finalmente, consideramos em que medida os novos conhecimentos sobre a biologia do câncer estão conduzindo a novas terapias.

INTRODU3ΓO

"Câncer" caracteriza-se pela multiplicação descontrolada e a disseminação de formas anormais de células do próprio corpo. É a segunda causa de morte

nos países desenvolvidos, somente atrás da doença cardiovascular, e uma em cada duas pessoas nascida antes de 1960 terá um diagnóstico de algum tipo de câncer durante a vida. De acordo com o Cancer Research UK (2016), mais de 356.000 novos casos foram relatados no Reino Unido em 2014, e a mortalidade foi superior a 163.000 (panorama global, 8,8 milhões). O câncer é responsável por aproximadamente 30% de todas as mortes no Reino Unido. O câncer de pulmão e o de intestino são as neoplasias mais comuns, seguidos pelo câncer de mama e de próstata. As estatísticas da maioria dos outros países do mundo desenvolvido são semelhantes.

Uma comparação da incidência de câncer nos últimos 100 anos dá a impressão de que a doença tem aumentando nos países desenvolvidos, mas não é o caso. O câncer ocorre principalmente na fase tardia da vida adulta e, com os avanços na saúde pública e na ciência médica, muito mais pessoas vivem agora até uma idade em que a malignidade é comum.[1]

Os termos *câncer*, *malignidade* e *tumor maligno* são frequentemente utilizados como sinônimos.[2] Tanto o tumor benigno quanto o maligno manifestam proliferação descontrolada, mas este último distingue-se por sua capacidade para *desdiferenciação*, *invasividade* e capacidade de *metastatizar* (espalhar-se para outras partes do corpo). O aparecimento dessas características anormais reflete padrões alterados de expressão genética nas células cancerígenas, resultantes de mutações hereditárias ou adquiridas.

Existem três abordagens principais para o tratamento do câncer estabelecido – *excisão cirúrgica*, *irradiação* e *tratamento farmacológico* (anteriormente, muitas vezes chamado de *quimioterapia*, mas hoje, com frequência, inclui agentes hormonais e biológicos, tal como descrito adiante e nos Capítulos 5 e 36) – e o valor relativo de cada uma dessas abordagens depende da doença e de seu estágio de desenvolvimento. A terapia farmacológica pode ser usada isoladamente ou como adjuvante de outras formas de terapia.

Em comparação com a das doenças bacterianas, a quimioterapia do câncer apresenta um problema conceitual difícil. Os microrganismos diferem qualitativamente das células humanas (ver Capítulo 51), porém as células cancerosas e as células normais são de tal modo semelhantes na maioria dos aspectos que é mais difícil encontrar diferenças gerais, exploráveis e bioquímicas entre elas. *Fármacos citotóxicos* convencionais atuam em todas

as células e contam com uma pequena margem de seletividade para que sejam úteis como agentes anticancerígenos, mas o âmbito de aplicação da terapia anticancerígena foi agora ampliado de forma a incluir substâncias que afetem tanto a regulação hormonal do tumor em crescimento quanto o controle do ciclo celular defeituoso, que é a base da malignidade (ver Capítulo 6 e Weinberg *et al.*, 1996; Croce, 2008). Numerosos biofármacos, incluindo anticorpos monoclonais (ver Capítulo 5) bem como outros novos imunomoduladores, transformaram o panorama quimioterápico.

PATOGKNESE DO CBNCER

É importante considerar a biopatologia em maior detalhe para entender como os fármacos anticâncer funcionam e podem ser melhorados no futuro.

As células cancerosas manifestam, em graus variados, quatro características que as distinguem das células normais:

- *Proliferação descontrolada*
- *Desdiferenciação e perda de função*
- *Invasividade*
- *Metástase.*

GKNESE DE UMA CЙLULA CANCEROSA

Uma célula normal torna-se cancerosa em decorrência de uma ou, mais frequentemente, várias mutações em seu DNA, que pode ser herdada ou adquirida, geralmente por meio da exposição a vírus ou substâncias *cancerígenas* (p. ex., produtos que contêm tabaco, radiação ultravioleta, amianto). Um bom exemplo é o câncer de mama: mulheres que herdam uma única cópia defeituosa dos genes de supressão tumoral *BRCA1* e *BRCA2* apresentam *risco* maior para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, a carcinogênese é um processo complexo de múltiplos estágios, envolvendo, em geral, mais de uma alteração genética, bem como outros fatores *epigenéticos* (hormonais, cocarcinogênicos e efeitos de promoção tumoral, ver adiante) que, por si sós, não levam ao câncer, mas aumentam a *probabilidade* de que mutações genéticas terminem por resultar nele. Tais

mutações acumulam-se e levam à "*instabilidade genômica*", que é um pilar da carcinogênese.

Existem duas categorias principais de alterações genéticas importantes:

1. A ativação de *proto-oncogenes* a *oncogenes*. Proto-oncogenes são genes que normalmente controlam divisão, apoptose e diferenciação celular (ver Capítulo 6), mas que podem ser convertidos por vírus ou carcinógenos em oncogenes, os quais induzem alterações malignas.
2. A inativação de *genes de supressão tumoral*. As células normais contêm genes que suprimem alterações malignas – denominados genes de supressão tumoral (*antioncogenes*) –, e mutações nesses genes estão comumente associadas a vários cânceres diferentes. A perda de função dos genes de supressão tumoral pode ser um evento crítico na carcinogênese.

Cerca de 30 genes de supressão tumoral e 100 oncogenes dominantes já foram identificados. As alterações que levam à malignidade resultam de mutações pontuais, amplificação do gene ou translocação cromossômica (Hanahan e Weinberg, 2011).

CARACTERHSTICAS ESPECIAIS DAS CЙLULAS CANCEROSAS

Proliferaзro descontrolada

Em geral, não é verdadeira a afirmação de que as células cancerígenas se proliferam com mais rapidez que as normais. Muitas células sadias na medula óssea e no epitélio do trato gastrintestinal (GI), por exemplo, têm a propriedade de divisão rápida contínua. Algumas células cancerosas multiplicam-se lentamente (p. ex., aquelas dos tumores de células do plasma) e algumas com maior rapidez (p. ex., as células do *linfoma de Burkitt*). A questão importante é que as células cancerosas *escaparam dos mecanismos que normalmente regulam a divisão celular e o crescimento tecidual; os freios normais da divisão celular, presentes em uma célula*

saudável, foram cortados. É isso, em vez da sua taxa de proliferação, que as distingue das células normais.

Quais são as alterações que levam à proliferação descontrolada das células tumorais? A inativação de genes de supressão tumoral ou a transformação de proto-oncogenes em oncogenes podem conferir autonomia de crescimento a uma célula e, assim, promover a proliferação descontrolada ao produzir alterações em sistemas celulares (Figura 57.1), incluindo:

- *Fatores de crescimento*, seus receptores e vias de sinalização
- *Transdutores do ciclo celular*, como, por exemplo, ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (cdk) ou inibidores de cdk
- *Mecanismo apoptótico* que normalmente coordena as células anômalas
- *Expressão da telomerase*
- *Fornecimento local de sangue*, resultando em angiogênese direcionada ao tumor.

Potencialmente, todos os genes que codificam os componentes citados poderiam ser considerados oncogenes ou genes de supressão tumoral (Figura 57.2), embora nem todos estejam igualmente propensos à transformação maligna, e a transformação maligna de diversos componentes é necessária ao desenvolvimento do câncer.

■ Resistкncia a apoptose

Apoptose é a morte celular programada (ver Capítulo 6), e mutações nos genes antiapoptóticos normalmente são pré-requisito para o câncer; na verdade, a resistência à apoptose é marco importante do câncer, podendo ser causada pela inativação de fatores pró-apoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos.

■ Expressro da telomerase

Os telômeros são estruturas especializadas que recobrem os terminais dos cromossomos – como os pequenos tubos de metal na ponta dos cadarços de sapatos –, protegendo-os da degradação, da recomposição e da fusão com

outros cromossomos. Além disso, a DNA polimerase não consegue duplicar facilmente os últimos poucos nucleotídios nos terminais do DNA, e os telômeros impedem a perda desses genes “terminais”. A cada ciclo de divisão celular, uma porção do telômero sofre erosão, de maneira que acaba por se tornar não funcional. Neste ponto, a replicação do DNA cessa e a célula torna-se senescente.[3]

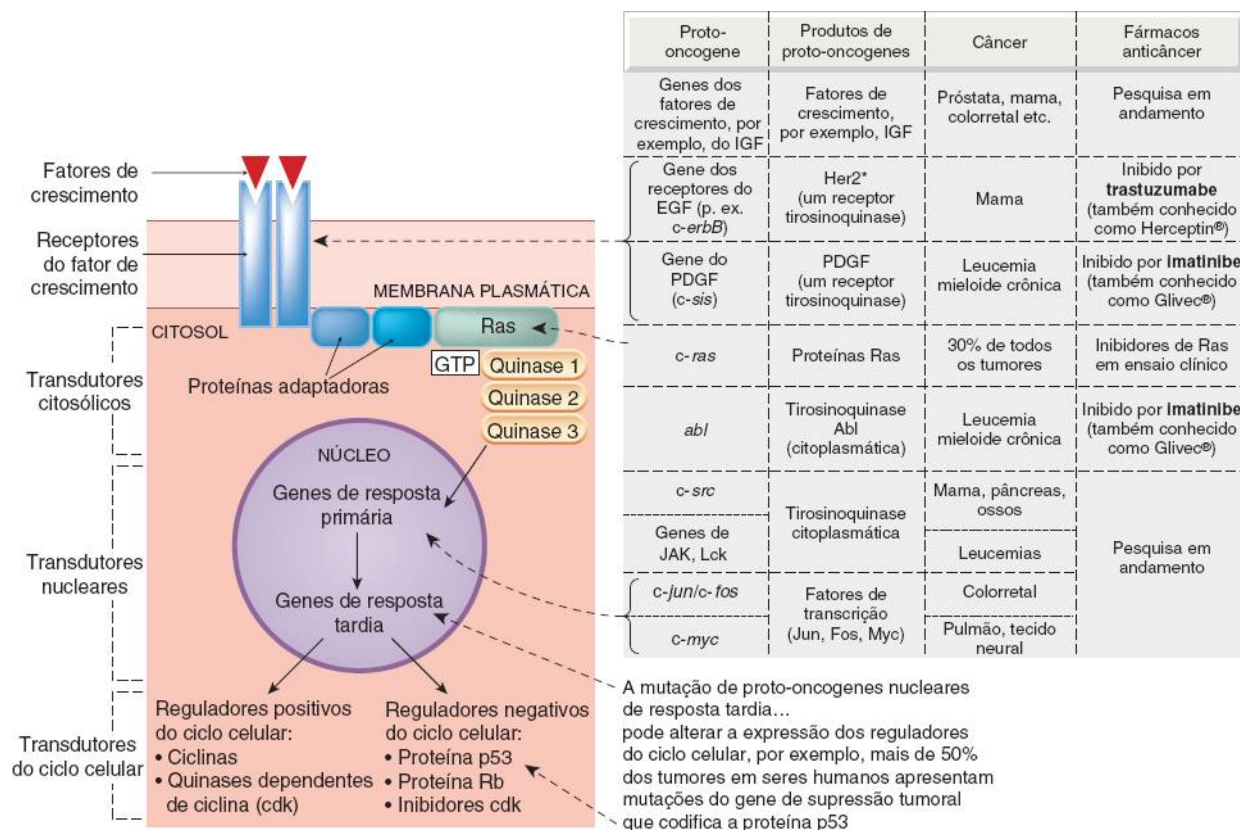
As células-tronco saudáveis expressam a *telomerase*, uma enzima *transferase terminal* que mantém e alonga as terminações dos telômeros. Está ausente da maior parte das células somáticas diferenciadas, mas 95% dos tumores malignos de estágio terminal expressam enzimas telomerase para reconstruir continuamente o terminal do telômero e prolongar a capacidade replicativa da célula, alongando, assim, as terminações dos telômeros e conferindo efetivamente “imortalidade” às células cancerosas (Buys, 2000; Keith *et al.*, 2004).

■ Controle dos vasos sanguнneos relacionados com o tumor

Os fatores já descritos aqui levam à proliferação descontrolada de células cancerosas individuais, mas outros fatores, particularmente o suprimento de sangue, determinam o crescimento real de um tumor sólido. Tumores de 1 a 2 mm de diâmetro podem obter nutrientes por difusão, mas sua expansão adicional requer *angiogênese*, ou seja, desenvolvimento de novos vasos sanguíneos em resposta a fatores de crescimento produzidos pelo próprio tumor em evolução (Griffioen e Molema, 2000).

Desdiferenciaзro e perda de funзro

A multiplicação das células normais em um tecido começa com a divisão das células-tronco indiferenciadas que originam duas *células-filhas*, uma das quais se diferencia para se tornar uma célula madura que não se divide, pronta para realizar funções apropriadas a esse tecido diferenciado. Uma das principais características das células cancerosas é que se desdiferenciam em graus variados. Em termos gerais, cânceres mal diferenciados acarretam prognóstico pior que cânceres bem diferenciados.



Proto-oncogene	Produtos de proto-oncogenes	Câncer	Fármacos anticâncer
Genes dos fatores de crescimento, por exemplo, do IGF	Fatores de crescimento, por exemplo, IGF	Próstata, mama, colorretal etc.	Pesquisa em andamento
Gene dos receptores do EGF (p. ex. *c-erbB*)	Her2* (um receptor tirosinoquinase)	Mama	Inibido por **trastuzumabe** (também conhecido como Herceptin®)
Gene do PDGF (*c-sis*)	PDGF (um receptor tirosinoquinase)	Leucemia mieloide crônica	Inibido por **imatinibe** (também conhecido como Glivec®)
c-ras	Proteínas Ras	30% de todos os tumores	Inibidores de Ras em ensaio clínico
abl	Tirosinoquinase Abl (citoplasmática)	Leucemia mieloide crônica	Inibido por **imatinibe** (também conhecido como Glivec®)
c-src	Tirosinoquinase citoplasmática	Mama, pâncreas, ossos	Pesquisa em andamento
Genes de JAK, Lck		Leucemias	
c-jun/c-fos	Fatores de transcrição (Jun, Fos, Myc)	Colorretal	
c-myc		Pulmão, tecido neural	

Figura 57.1 **Vias de transdução do sinal iniciadas por fatores de crescimento e sua relação com o desenvolvimento do câncer.** Alguns exemplos de proto-oncogenes e substâncias que os codificam estão ilustrados nesta tabela, bem como exemplos de cânceres associados à sua conversão em oncogenes. Os fármacos (alguns disponíveis, outros em estudo) também são mostrados. Muitos receptores do fator de crescimento são tirosinoquinases, sendo que os transdutores citosólicos incluem proteínas adaptadoras que se ligam a resíduos de tirosina fosforilada nos receptores. Proteínas Ras são proteínas ligadas ao nucleotídio guanina e têm ação GTPase; ação GTPase diminuída significa que a Ras permanece ativa. *EGF*, fator de crescimento epidérmico; *IGF*, fator de crescimento semelhante à insulina; *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas. **Her2* também é denominado *her2/neu*.

Invasividade

Células normais, exceto as sanguíneas e do tecido linfoide, não são, em geral, encontradas fora de seu tecido "determinado" de origem. Isso ocorre porque, durante a diferenciação e o crescimento de tecidos e órgãos, as células normais desenvolvem certas relações espaciais umas com as outras. Essas relações são mantidas por diversos fatores de sobrevida específicos dos tecidos que impedem a apoptose (ver Capítulo 6). Assim, qualquer célula que escape acidentalmente perde esses sinais de sobrevida e morre.

Por exemplo, enquanto as células do epitélio da mucosa normal do reto proliferam continuamente à medida que o revestimento vai se degenerando, permanecem como um epitélio de revestimento. Em contraste, um câncer da mucosa retal invade outros tecidos circundantes. As células cancerosas não só perderam, pela mutação, as restrições que as células normais possuem, como também secretam enzimas (p. ex., metaloproteinases; ver Capítulo 6) que desintegram a matriz extracelular, permitindo que elas se movam.

Met6stases

Metástases são *tumores "secundários"* formados por células que foram liberadas do *tumor primário* ou inicial, e que alcançaram outros locais por intermédio de vasos sanguíneos ou do sistema linfático, pelo transporte para outras células, ou como resultado de sua desintegração nas cavidades corporais. Com frequência, o tumor primário é assintomático e só quando o câncer se dissemina é que os tumores secundários causam sintomas que levam ao diagnóstico da doença. Por isso, as metástases são a principal causa de mortalidade e morbidade na maioria dos tumores sólidos, constituindo um grande problema na terapia do câncer[4] (Chambers *et al.*, 2002).

Conforme já assinalado, o deslocamento ou a migração anômala de células normais levaria à morte celular programada como consequência da retirada dos fatores antiapoptóticos fundamentais. Células cancerosas que metastatizam sofreram uma série de alterações genéticas que alteram suas respostas aos fatores reguladores que controlam a arquitetura celular dos tecidos normais, permitindo que se estabeleçam "extraterritorialmente". O crescimento local de novos vasos sanguíneos induzido pelo tumor favorece a metástase.

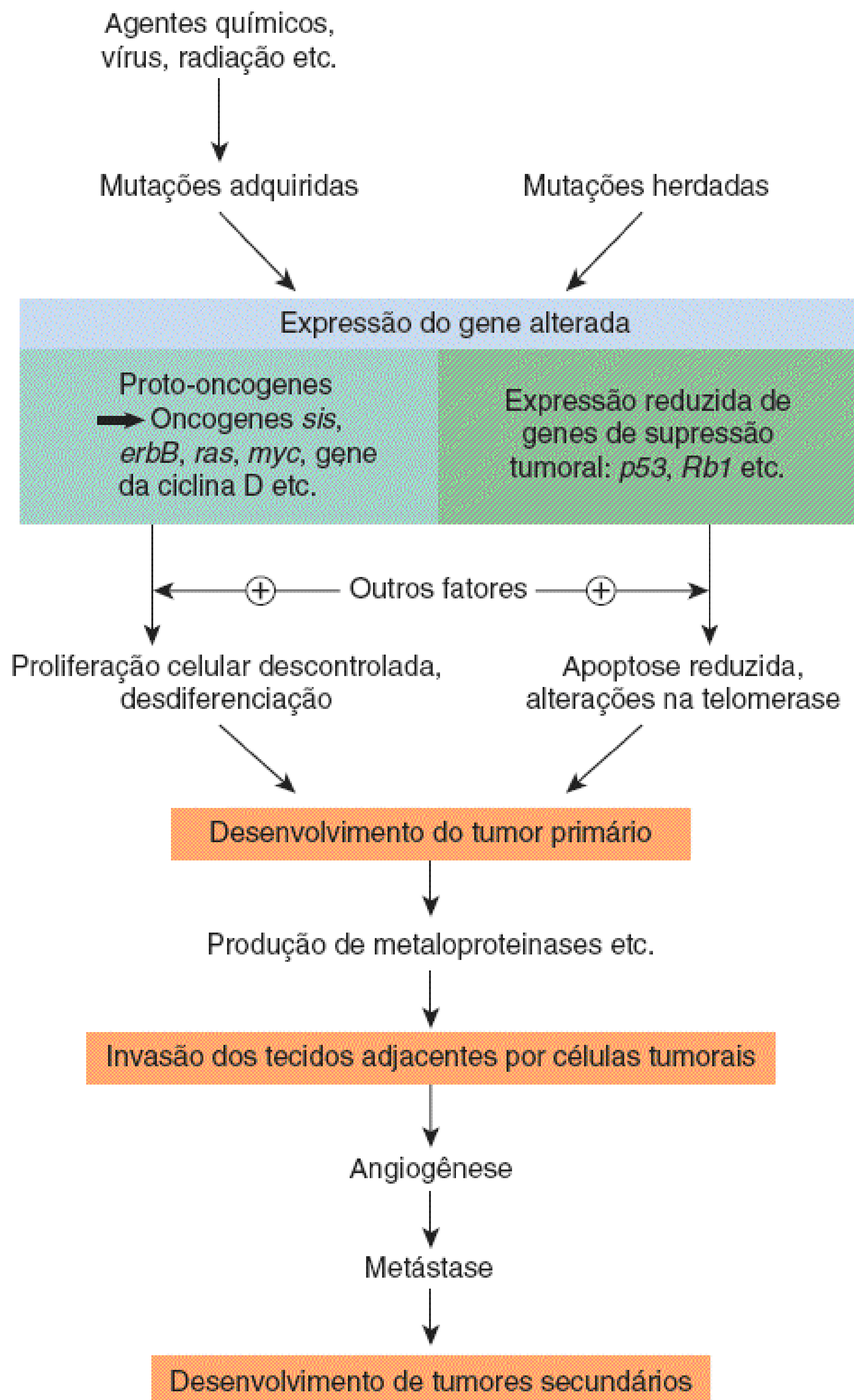


Figura 57.2 **Diagrama simplificado da gênese do câncer.** O diagrama resume as informações apresentadas no texto. Normalmente, a gênese do câncer é multifatorial, envolvendo mais

de uma alteração genética. “Outros fatores”, conforme anteriormente especificado, podem envolver as ações de promotores, cocarcinógenos, hormônios etc., que, por si sós não são carcinogênicos, aumentam a probabilidade de a(s) mutação(ões) genética(s) vir(em) a resultar em câncer.

Tumores secundários, em comparação a outros, acometem com mais frequência certos tecidos. Por exemplo, é comum a ocorrência de metástases de cânceres de mama no cérebro, no pulmão, nos ossos e no fígado. A explicação disso é que as células do câncer de mama expressam receptores de quimiocinas, tais como o CXCR4 (ver Capítulo 19) em suas superfícies, e quimiocinas que reconhecem esses receptores são expressas em grande quantidade nesses tecidos, mas não em outros (p. ex., rim), facilitando o acúmulo seletivo de células nesses locais, criando um nicho microambiental para elas residirem e prosperarem. Da mesma forma, o câncer de pulmão dissemina-se mais frequentemente para o cérebro, osso e glândula suprarrenal; o melanoma maligno, para o cérebro; tumores colorretais e ovarianos mais frequentemente metastizam para o fígado; e o câncer de pâncreas, normalmente para o fígado e pulmão.

PRINCHPIOS GERAIS DA AЗГO DE FБRMACOS ANTICБNCER CITOTYXICOS

Em experimentos com leucemias transplantáveis de crescimento rápido em camundongos, descobriu-se que determinada dose terapêutica de um fármaco citotóxico[5] destrói uma fração constante das células malignas. Assim, uma dose que destrói 99,99% das células, se utilizada para tratar um tumor com 10^{11} células, ainda deixará 10 milhões (10^{7}) de células malignas viáveis. Assim, como o mesmo princípio se aplica a tumores de crescimento rápido em seres humanos, os esquemas de quimioterapia têm como objetivo produzir o maior número possível de destruição do total de células porque, em contraste com o que ocorre nos microrganismos, não se pode depender totalmente dos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro contra as células malignas remanescentes. Se um tumor é removido (ou, pelo menos, *reduzido*) cirurgicamente, qualquer *micrometástase* remanescente é mais

acessível à quimioterapia, daí seu uso como terapia adjuvante nessas circunstâncias.

Umas das principais dificuldades em se tratar o câncer é que o crescimento do tumor geralmente já está muito avançado antes de seu diagnóstico. Vamos supor que um tumor surja de uma única célula e que o crescimento seja exponencial, o que pode perfeitamente ocorrer nos estágios iniciais. O tempo de "duplicação" varia, sendo, por exemplo, em torno de 24 horas no linfoma de Burkitt, 2 semanas no caso de algumas leucemias e 3 meses nos cânceres mamários. Cerca de 30 duplicações seriam necessárias para produzir massa de células com diâmetro de 2 cm, contendo 10^9 células. Um tumor desse tipo está dentro dos limites dos procedimentos diagnósticos, muito embora pudesse passar despercebido se surgisse em um tecido como o fígado. Outras 10 duplicações produziriam 10^{12} células, massa tumoral mais passível de ser letal, e que mediria cerca de 20 cm de diâmetro, se fosse uma única massa sólida.

Contudo, o crescimento exponencial contínuo desse tipo não ocorre normalmente. No caso da maioria dos tumores sólidos, diferente das *leucemias* (tumores dos leucócitos), a taxa de crescimento cai à medida que a neoplasia cresce. Em parte, isso se deve ao fato de o tumor superar a capacidade de seu suprimento sanguíneo e, em parte, porque nem todas as células proliferam de forma contínua. As células de um tumor sólido podem ser consideradas de acordo com três compartimentos:

1. *Compartimento A* consiste em células em divisão, possivelmente em ciclo celular contínuo.
2. *Compartimento B* consiste em células em repouso (fase G_0) que, embora não se dividam, têm potencial para fazê-lo.
3. *Compartimento C* consiste em células não mais capazes de se dividir, mas que contribuem para o volume do tumor.

Essencialmente, apenas as células no *compartimento A* – capazes de formar, no máximo, 5% de alguns tumores sólidos – são suscetíveis aos principais fármacos citotóxicos atuais. As células no *compartimento C* não representam problema, mas é a existência do *compartimento B* que dificulta a quimioterapia do câncer, visto que essas células não são muito sensíveis aos

fármacos citotóxicos e são passíveis de reentrar no *compartimento A* depois da quimioterapia.

Tumores benignos podem ainda crescer (muitas vezes de forma mais lenta), mas são caracteristicamente incapazes de metastizar e disseminar-se, sendo, portanto, considerados muito menos perigosos para o indivíduo. Um exemplo disso é o câncer de pele carcinoma de células basais (CBC), que continua se expandindo, mas não metastiza; ao contrário do câncer de pele melanoma maligno, que metastiza rapidamente, ameaçando órgãos críticos como o cérebro. O CBC tem, ainda, o potencial de transformar-se de sua forma benigna em uma forma maligna e levar à morte. Por outro lado, tumores malignos podem senescer e tornar-se benignos. De qualquer maneira, é sempre prudente remover tumores benignos, caso se desenvolvam em uma forma maligna e ganhem algum potencial para metastizar.

A maioria dos fármacos anticâncer atuais, sobretudo os citotóxicos, afeta apenas um aspecto característico da biologia da célula cancerosa – a divisão celular –, mas não tem nenhum efeito inibidor específico na invasividade, na perda de diferenciação ou na tendência para criar metástases. Em muitos casos, a ação antiproliferativa deriva de ação durante a fase S do ciclo celular, e o dano resultante ao DNA inicia a apoptose. Além disso, à medida que seu alvo principal é a divisão celular, elas afetarão todos os tecidos normais em divisão rápida, e assim é provável que produzam, em maior ou menor grau, os seguintes efeitos tóxicos gerais:

- *Toxicidade à medula óssea* (mielossupressão), com queda na produção de leucócitos e, portanto, queda na resistência a infecções
- *Comprometimento da cicatrização*
- *Perda de pelos/cabelos* (alopecia)
- Dano ao *epitélio* GI (incluindo membranas da mucosa oral)
- *Depressão do crescimento em crianças*
- *Esterilidade*
- *Teratogenicidade*
- *Carcinogenicidade* – visto que muitos fármacos citotóxicos são mutagênicos.

A rápida destruição celular também acarreta o catabolismo extenso da purina, e os uratos podem precipitar-se nos túbulos renais e causar lesão renal. Por fim, quase todos os agentes citotóxicos produzem náuseas e vômitos graves, um "impedimento intrínseco" agora feliz e largamente ultrapassado devido à moderna profilaxia antiemética (ver Capítulo 31).

Fármacos citotóxicos, juntamente com a cirurgia e a radioterapia, continuam sendo o centro do tratamento do câncer, mas novos tratamentos com base em alvos específicos para a disfunção dos mecanismos de controle do ciclo celular que caracteriza as células cancerosas, e no aumento da sua suscetibilidade ao ataque imunológico, estão se tornando cada vez mais importantes. Estes incluem antagonistas hormonais, inibidores da quinase e anticorpos monoclonais – fármacos que não são citotóxicos no sentido convencional e têm uma gama diferente de efeitos colaterais. Descritos mais adiante, eles comportam uma mudança significativa nas abordagens farmacológicas ao tratamento do câncer. Muitas vezes, esses novos tipos de terapia são dirigidos pelo perfil genômico do câncer que têm como alvo – um princípio que está se tornando cada vez mais uma realidade para a maior parte dos fármacos destinados ao tratamento do câncer.

FБRMACOS ANTICБNCER

Os principais fármacos anticâncer podem ser divididos nas seguintes categorias gerais:

- *Fármacos citotóxicos*. Incluem:
  - *Agentes alquilantes* e substâncias relacionadas, que formam ligações covalentes com o DNA e, assim, impedem sua replicação
  - *Antimetabólitos*, que bloqueiam ou subvertem uma ou mais vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA
  - *Antibióticos citotóxicos*, ou seja, substâncias de origem microbiana que evitam a divisão celular nos mamíferos
  - *Derivados de plantas* (p. ex., alcaloides da vinca, taxanos, campotecinas): a maioria desses agentes afeta de forma

específica a função microtubular e, portanto, a formação do fuso mitótico

- *Hormônios*, especialmente esteroides e seus antagonistas (ver Capítulos 34 e 36)
- *Inibidores de proteinoquinase* que inibem a transdução do sinal do receptor de fator de crescimento (Krause e van Etten, 2005) e outros efeitos não proliferativos das tirosinoquinases, como a adesão celular
- *Anticorpos monoclonais*
- *Diversos agentes*.

Patogênese e quimioterapia do câncer | Princípios gerais 

- O câncer surge como resultado de uma série de alterações genéticas e epigenéticas. As principais lesões são:
  - Inativação de genes de supressão tumoral
  - Ativação de oncogenes (mutação dos genes normais que controlam a divisão celular e outros processos)
- As células cancerosas apresentam quatro características que as distinguem das células normais:
  - Proliferação descontrolada
  - Perda de função em virtude da incapacidade de se diferenciar
  - Invasividade
  - Capacidade de produzir metástases
- As células cancerosas apresentam proliferação descontrolada decorrente de alterações em:
  - Fatores de crescimento e/ou seus receptores
  - Vias de sinalização intracelular, sobretudo aquelas que controlam ciclo celular e apoptose
  - Expressão da telomerase
- A proliferação deve ser sustentada por angiogênese relacionada com o tumor
- Os fármacos anticâncer, em sua maioria, são antiproliferativos – muitos danificam o DNA e, portanto, inibem a apoptose. Afetam, também, células normais de divisão rápida e, assim, tendem a deprimir a medula óssea, prejudicar a cicatrização e deprimir o crescimento. A maioria causa náuseas, vômitos, esterilidade, alopecia e teratogenicidade.

O uso clínico dos fármacos anticâncer é território do oncologista, que seleciona esquemas de tratamento apropriados ao paciente com o objetivo de curar, prolongar a vida ou promover a terapia paliativa.[6] Há mais de 80

substâncias disponíveis no Reino Unido com essa finalidade que, frequentemente, são utilizadas em combinação. Os principais tratamentos estão listados na Tabela 57.1. Por motivos de espaço, restringimos nossa discussão dos mecanismos de ação aos exemplos comuns de cada grupo. Um livro (Airley, 2009) fornece informações detalhadas.

Tabela 57.1 Visão geral de fármacos anticâncer.

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo principal
Alquilantes e agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Bendamustina, clorambucila, ciclofosfamida, estramustina,[a] ifosfamida, melfalana	Ligação cruzada entre cadeias de DNA
	Nitrossoureias	Carmustina, lomustina	
	Compostos de platina	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
	Outros	Bussulfano, dacarbazina, hidroxicarbamida, mitobronitol, treossulfano, procarbazina, tiotepa, temozolomida	
Antimetabólitos	Antagonista do folato	Metotrexato, pemetrexede, raltitrexede	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
	Via da pirimidina	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluoruracila, gencitabina, tegafur	
	Via da purina	Cladribina, clofarabina, fludarabina,	

		mercaptopurina, nelarabina, pentostatina, tioguanina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclinas	(Ansacrina), daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, (mitoxantrona)	Vários efeitos na síntese do DNA/RNA e ação da topoisomerase
	Outros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina, trabectedina	
Derivados de plantas e compostos semelhantes	Taxanos	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel	Arranjo dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico
	Alcoloides da vinca	Vimblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina (eribulina)	
	Camptotecinas	Irinotecano, topotecana	Inibição da topoisomerase
	Outros	Etoposídeo	
Hormônios/antagonistas	Hormônios/análogos	Busserrelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, gosserrelina, histrelina, lanreotida, leuprorrelina, medroxiprogesterona, megesterol, noristerona, triptorrelina, octreotida, pasreotida	Atuam como agonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para perturbar o crescimento tumoral hormonodependente
	Antagonistas	Bicalutamida, ciproterona, degarrelix, flutamida, fulvestranto, mitotano, tamoxifeno, toremifeno	

	Inibidores de aromatase	Anastrozol, exemestano, letrozol	
Inibidores da proteinoquinase	Inibidores da tirosinoquinase ou de outras quinases	Acalabrutinibe, axitinibe, crizotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, ibrutinibe, imatinibe, lapatinibe, nilotinibe, pazopanibe, ponatinibe, ruxolitinibe, sunitinibe, vandetanibe, vemurafenibe	Inibição de quinases envolvidas na transdução do receptor do fator de crescimento
	Inibidores de panquinase	Everolimo, sorafenibe, tensirolimo	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueiam a proliferação celular
	Anti-CD20/CD30/CD52	Brentuximabe, ofatumumabe, rituximabe	Inibição da proliferação linfocitária
	Anti-CD3/EpCAM	Catumaxomabe	Liga-se a moléculas de adesão para promover morte celular
	Anti-PD-1/PD-L1 ou CTLA4	Nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, ipilimumabe	Inibidores do *chekpoint* imune que previnem a supressão celular imune
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	Impede angiogênese
Vários	Antagonistas do receptor X retinoide	Bexaroteno	Inibe proliferação e diferenciação celular
	Inibidor do proteossomo	Bortezomibe	Ativação da morte celular programada

	Enzima	Cristantaspase	Esgota asparagina
	Citotóxicos fotoativadores	Porfímero, temoporfina	Acumulam-se nas células e provocam sua morte quando ativados pela luz

[a]Combinação de estrógeno e clormetina. Os fármacos entre parênteses têm ações farmacológicas semelhantes, mas não estão, necessariamente, relacionados no aspecto químico.

CD, *cluster* de diferenciação; *EGF*, fator de crescimento epidérmico; *EpCAM*, molécula de adesão de célula epitelial; *PD*, proteína da morte celular programada; *VEGF*, fator de crescimento endotelial vascular.

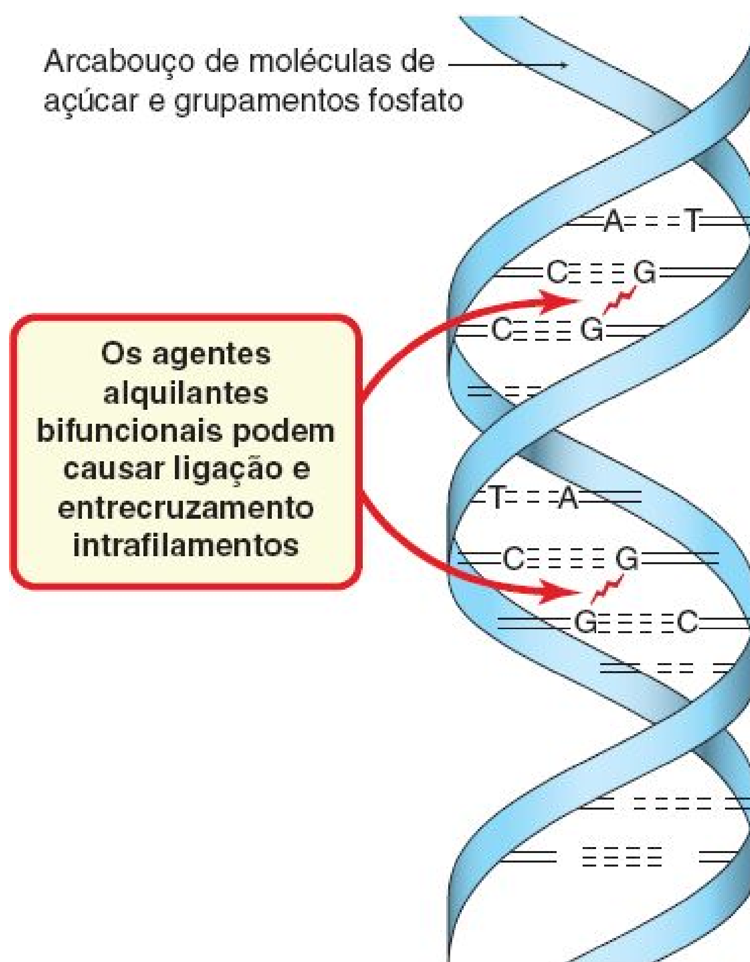


Figura 57.3 **Efeitos de agentes alquilantes bifuncionais no DNA.** Observe o entrecruzamento das duas guaninas. *A*, adenina; *C*,

citosina; *G*, guanina; *T*, timina.

AGENTES ALQUILANTES E SUBSTBNCIAS RELACIONADAS

Agentes alquilantes e substâncias relacionadas contêm grupos químicos que conseguem formar ligações covalentes com substâncias nucleofílicas particulares na célula (como o DNA). Com os próprios agentes alquilantes, a primeira etapa é a formação de um *íon carbono* – um átomo de carbono com apenas seis elétrons em sua camada externa. Esses íons são altamente reativos e reagem de forma instantânea com um doador de elétron, como os grupos amina, hidroxila ou sulfidroxila. A maioria dos agentes alquilantes anticâncer citotóxicos é *bifuncional*, ou seja, contém dois grupos alquilantes (Figura 57.3).

▼ Por ser extremamente nucleofílico, é possível que o nitrogênio na posição 7 (N7) da guanina seja o principal alvo molecular da alquilação no DNA (ver Figura 57.3), embora N1 e N3 da adenina e N3 da citosina também possam ser afetados. Um agente bifuncional, ao reagir com dois grupos, pode causar entrecruzamento intra ou intercadeias. Isso interfere não só na transcrição, mas também na replicação do DNA, o que provavelmente é o efeito crítico dos agentes alquilantes anticâncer.

Todos os agentes alquilantes deprimem a função da medula óssea e causam perda de cabelo e diarreia. Depressão da gametogênese, levando à esterilidade, e aumento do risco de doença maligna secundária ocorrem com o uso prolongado.

Os agentes alquilantes estão entre os mais empregados de todos os fármacos anticâncer. Apenas os mais utilizados serão discutidos aqui.

■ Mostardas nitrogenadas

As mostardas nitrogenadas estão relacionadas com o "gás mostarda" usado durante a Primeira Guerra Mundial;[7] sua fórmula básica (R-*N*-*bis*-[2-cloroetil]) é mostrada na Figura 57.4. No corpo, cada cadeia lateral de 2-cloroetil sofre ciclização intramolecular, com a liberação de um Cl^-. O

derivado altamente reativo *etileno imônio*, então formado, consegue interagir com o DNA (ver Figuras. 57.3 e 57.4) e outras moléculas.

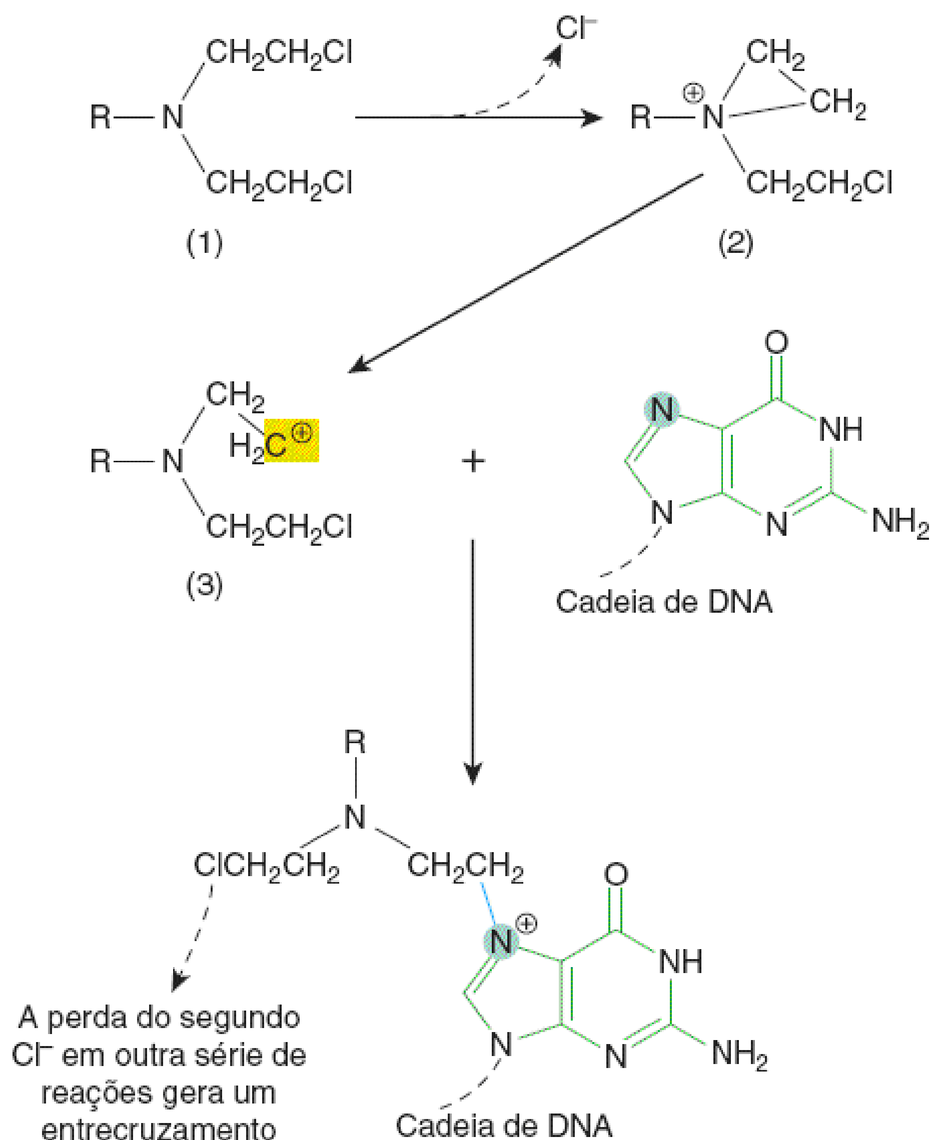


Figura 57.4 **Um exemplo de alquilação e entrecruzamento do DNA por uma mostarda nitrogenada.** Uma bis(cloroetil)amina (*1*) sofre ciclização intramolecular, formando um cátion etileno imônio instável (*2*) e liberando Cl^-, sendo que a amina terciária é transformada em um composto do amônio quaternário. O anel tenso do intermediário etileno imônio abre-se, formando um íon carbono reativo (*no boxe amarelo*) (*3*), que reage imediatamente com N7 da guanina (*no círculo verde*), gerando 7-alquilguanina (*ligação realçada*

em azul), sendo que o N7 se converte em um amônio nitrogenado quaternário. Essas reações podem, então, repetir-se com o outro –CH_2CH_2Cl, gerando um entrecruzamento.

A **ciclofosfamida** é, provavelmente, o agente alquilante mais usado. É inativa até ser metabolizada no fígado pelas oxidases de função mista do P450 (ver Capítulo 10). Tem efeito pronunciado nos linfócitos e pode, também, ser usada como imunossupressor (ver Capítulo 27). É administrada por via oral ou intravenosa. Os efeitos tóxicos importantes são náuseas e vômito, depressão da medula óssea e cistite hemorrágica. Esse último efeito (que também ocorre com o fármaco relacionado **ifosfamida**) é causado pelo metabólito *acroleína* e pode ser aliviado por aumento da ingestão de líquidos e administração de substâncias doadoras de sulfidrila, tais como ***N*-acetilcisteína** ou **mesna** (2-mercaptoetano-sulfonato sódico). Esses agentes reagem com a acroleína, formando um composto não tóxico (ver Capítulos 10 e 58).

▼ Outras mostardas nitrogenadas utilizadas incluem **bendamustina**, ifosfamida, **clorambucila** e **melfalana**. A **estramustina** é uma combinação de **clormetina** (mustina) com um estrógeno. Tem ação tanto citotóxica quanto hormonal e é usada no tratamento do câncer de próstata.

■ Nitrossoureias

Exemplos incluem **lomustina** e **carmustina**. Como são hidrossolúveis e atravessam a barreira hematencefálica, são usadas em tumores do cérebro e das meninges. No entanto, a maioria das nitrossoureias apresenta efeito cumulativo depressor grave sobre a medula óssea, que se instala 3 a 6 semanas depois do início do tratamento.

■ Outros agentes alquilantes

O **bussulfano** tem efeito seletivo na medula óssea, deprimindo a formação de granulócitos e plaquetas em baixa dosagem e de hemácias em dosagens mais elevadas. Tem pouco ou nenhum efeito sobre o tecido linfoide ou o trato GI. É usado na leucemia granulomatosa crônica.

A **dacarbazina**, um profármaco, é ativada no fígado, e a substância resultante é clivada subsequentemente na célula-alvo para liberar um derivado alquilante. Os efeitos adversos incluem mielotoxicidade, náuseas e vômitos graves. A **temozolomida** é um composto relacionado, com uso restrito (glioma maligno).

A **procarbazina** inibe a síntese de DNA e RNA e interfere na mitose na interfase. Seus efeitos podem ser mediados pela produção de metabólitos ativos. É administrada por via oral, e seu uso principal é na doença de Hodgkin. Causa ações semelhantes ao **dissulfiram** com álcool (ver Capítulo 50), exacerba os efeitos dos depressores do sistema nervoso central e, como se trata de inibidor fraco da monoamina oxidase, pode produzir hipertensão se administrada com alguns agentes simpatomiméticos (ver Capítulo 48). Outros agentes alquilantes em uso clínico incluem **hidroxicarbamida**, **mitobronitol**, **tiotepa** e **treossulfano**.

■ Compostos de platina

A **cisplatina** é um complexo de coordenação plano hidrossolúvel, contendo um átomo de platina central cercado por dois átomos de cloreto e dois grupos de amônia. Sua ação é análoga à dos agentes alquilantes. Quando entra na célula, o Cl^- dissocia-se, deixando um complexo reativo que reage com a água e, então, interage com o DNA. Causa entrecruzamento intrafilamentos, provavelmente entre N7 e O6 das moléculas de guanina adjacentes, resultando na desnaturação local do DNA.

A cisplatina revolucionou o tratamento dos tumores sólidos de testículo e ovário. Terapeuticamente, é administrada por injeção ou infusão intravenosa lenta. É altamente nefrotóxica, e é preciso instituir rígidos esquemas de hidratação e diurese com seu uso. Apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos muito graves. Os antagonistas do receptor 5-HT_3 (p. ex., **ondansetrona**; ver Capítulos 16, 31 e 40) são muito efetivos na prevenção desse efeito e transformaram a quimioterapia com base na cisplatina. Zumbido e perda auditiva podem ocorrer em faixa de frequência alta, bem como neuropatias periféricas, hiperuricemia e reações anafiláticas.

▼ A **carboplatina** é um derivado da cisplatina. Como apresenta menores nefrotoxicidade, neurotoxicidade,

ototoxicidade, náuseas e vômitos em comparação com a cisplatina (embora seja mais mielotóxica), às vezes é administrada ambulatorialmente. A **oxaliplatina** é outro composto que contém platina com aplicação restrita.

ANTIMETABYLITOS

Antagonistas do folato

O principal antagonista do folato na quimioterapia do câncer é o **metotrexato** (ver também Capítulo 27 para o seu uso como imunossupressor na reumatologia). Folatos são essenciais para a síntese de nucleotídios purínicos e timidilato, os quais, por sua vez, são vitais para a síntese de DNA e a divisão celular. (Esse tópico também está discutido nos Capítulos 26, 51 e 55.) A principal ação dos antagonistas do folato é interferir na síntese de timidilato. Os folatos consistem em três elementos: um anel de pteridina, ácido *p*-aminobenzoico e ácido glutâmico; o metotrexato é estreitamente relacionado estruturalmente (Figura 57.5). Seu efeito na síntese de timidilato está resumido na Figura 57.6.

Fármacos anticâncer | Agentes alquilantes e substâncias relacionadas



- Os agentes alquilantes têm grupos que formam ligações covalentes com substituintes celulares; um íon carbono é o intermediário reativo. A maioria tem dois grupos alquilantes e pode entrecruzar o DNA. Isso provoca replicação defeituosa e quebra da cadeia
- Seu principal efeito ocorre durante a síntese do DNA, e o dano resultante desencadeia a apoptose
- Os efeitos adversos incluem mielossupressão, esterilidade e risco de leucemia não linfocítica
- Os principais agentes alquilantes são:
  - Mostardas nitrogenadas, como, por exemplo, a **ciclofosfamida**, que é convertida em mostarda de fosforamida (a molécula citotóxica); a mielossupressão pela **ciclofosfamida** acomete, sobretudo, os linfócitos
  - Nitrossoureias, como, por exemplo, a **lomustina**, podem agir nas células em não divisão, conseguem atravessar a barreira hematencefálica e podem causar mielotoxicidade cumulativa posterior
- Os compostos de platina (p. ex., a **cisplatina**) causam ligações intrafilamentos no DNA. A **cisplatina** apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos graves e pode ser nefrotóxica. A cisplatina revolucionou o tratamento dos tumores de células germinais.

Em geral, o metotrexato é administrado por via oral, mas também pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa ou intratecal. Este fármaco apresenta baixa lipossolubilidade e, assim, não atravessa prontamente a barreira hematencefálica. É, portanto, captado, de forma ativa, nas células pelo sistema de transporte do folato e é metabolizado em derivados de poliglutamato, que ficam retidos na célula por semanas (ou até mesmo meses) na ausência do fármaco extracelular. A resistência ao

metotrexato pode se desenvolver em células tumorais por diversos mecanismos.

Os efeitos adversos incluem depressão da medula óssea e dano ao epitélio do trato GI. Pode ocorrer pneumonite. Além disso, esquemas de doses elevadas – doses 10 vezes maiores do que as doses-padrão, por vezes usados em pacientes com resistência ao metotrexato – podem levar à nefrotoxicidade, causada pela precipitação do fármaco ou de um metabólito seu nos túbulos renais. Esquemas com doses elevadas devem ser seguidos por "resgate" com *ácido folínico* (uma forma de FH_4).

Quimicamente relacionados com o folato, também estão o **raltitrexede**, que inibe a timidilato sintetase, e o **pemetrexede**, que inibe a timidilato transferase.

■ Anбlogos de pirimidina

A **fluoruracila**, um análogo da uracila, também interfere na síntese de 2'-desoxitimidilato (dTMP) (ver Figura 57.6). É convertida em um nucleotídio "falso", o *monofosfato de fluorodesoxiuridina* (FdUMP), que interage com a timidilato sintetase, mas não pode ser convertido em dTMP. O resultado é a inibição do DNA, mas não do RNA ou da síntese de proteína.

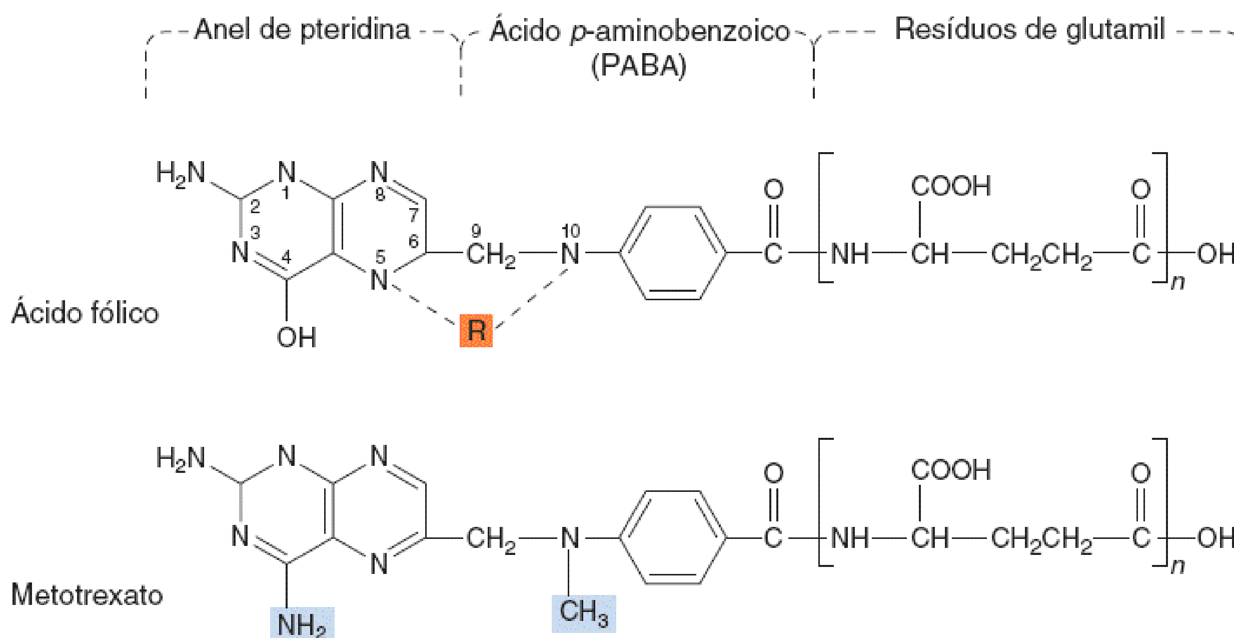


Figura 57.5 Estrutura do ácido fólico e do metotrexato. Ambas as substâncias são vistas como poliglutamatos. No tetra-hidrofolato, grupos de um carbono (R, *no boxe laranja*) são transportados em N5 ou N10 ou ambos (*linhas tracejadas*). Os pontos em que o metotrexato difere do ácido fólico endógeno estão assinalados nos *boxes azuis*.

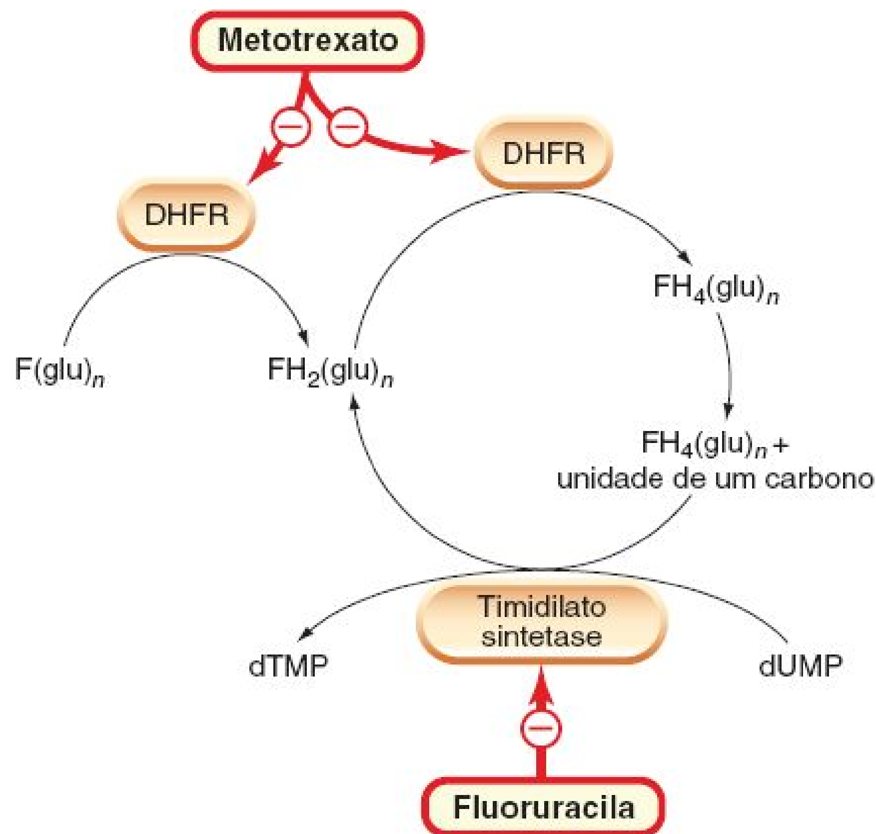


Figura 57.6 Diagrama simplificado da ação do metotrexato e da fluoruracila na síntese da timidilase. O poliglutamato tetra-hidrofolato $FH_4(glu)_n$ funciona como transportador de uma unidade de um carbono, proporcionando o grupo metil necessário à conversão de 2′-desoxiuridilato (dUMP) em 2′-desoxitimidilato (dTMP) por timidilato sintetase. Essa transferência de um carbono resulta na oxidação de $FH_4(glu)_n$ em $FH_2(glu)_n$. A fluoruracila é convertida em FdUMP, que inibe a timidilato sintetase. *DHFR*, di-hidrofolato redutase.

Em geral, a fluoruracila é administrada por via parenteral. Os principais efeitos adversos são dano ao epitélio GI e mielotoxicidade. Também podem ocorrer distúrbios cerebelares. Duas outras substâncias, **capecitabina** e **tegafur**, são metabolizadas para fluoruracila.

A **citarabina** (cistosina arabinosídeo [ara-C]) é um análogo do nucleosídio de ocorrência natural 2'-desoxicitidina. O fármaco entra na célula-alvo e sofre as mesmas reações de fosforilação que o nucleosídio endógeno, produzindo trisfosfato de citosina arabinosídeo, que inibe a DNA polimerase (Figura 57.7). Os principais efeitos adversos envolvem a medula óssea e o trato GI.

A **gencitabina**, um análogo da citarabina, apresenta poucas ações adversas: a principal é uma síndrome semelhante à influenza (gripe) e mielotoxicidade branda. Costuma ser administrada em combinação com outros fármacos, como a cisplatina. A **azacitidina** e a **decitabina** inibem a DNA metilase.

■ Anбlogos da purina

Os principais análogos da purina anticâncer incluem **cladribina**, **clofarabina**, **fludarabina**, **pentostatina**, **nelarabina**, **mercaptopurina** e **tioguanina**.

A fludarabina é metabolizada para trisfosfato e inibe a síntese de DNA por ações semelhantes às da citarabina. É mielossupressora. A pentostatina apresenta um mecanismo de ação diferente. Inibe a adenosina desaminase, a enzima que transforma adenosina em inosina. Tal ação interfere em vias críticas no metabolismo da purina e pode ter efeitos significativos na proliferação celular. A cladribina, a mercaptopurina e a tioguanina são usadas principalmente no tratamento da leucemia.

ANTIBIYTICOS CITOTYXICOS

Trata-se de um grupo de fármacos amplamente empregados e que produz seus efeitos basicamente pela ação direta no DNA. Como regra, não devem ser administrados em conjunto com a radioterapia, visto que a carga acumulada de toxicidade é muito elevada.

Doxorrubicina e antraciclinas

Doxorrubicina, **idarrubicina**, **daunorrubicina** e **epirrubicina** são antibióticos antraciclínicos amplamente utilizados; a **mitoxantrona** (**mitozantrona**), por sua vez, é um derivado.

A doxorrubicina apresenta diversas ações citotóxicas. Liga-se ao DNA e inibe tanto a síntese de DNA quanto a de RNA, mas sua principal ação citotóxica parece ser mediada por efeito na topoisomerase II (uma DNA girase; ver Capítulo 51), cuja atividade é bastante intensa nas células em proliferação. Durante a replicação da hélice do DNA, é preciso haver rotação reversível em torno da forquilha de replicação para evitar que a molécula-filha de DNA fique inextricavelmente emaranhada durante a segregação mitótica. O "giro" em torno do eixo é produzido pela topoisomerase II, que corta ambos os filamentos do DNA e, subsequentemente, volta a fechar as rupturas. A doxorrubicina intercala-se no DNA, e seu efeito consiste, essencialmente, em estabilizar o complexo DNA-topoisomerase II, depois de os filamentos terem sido cortados, interrompendo, assim, o processo nesse ponto.

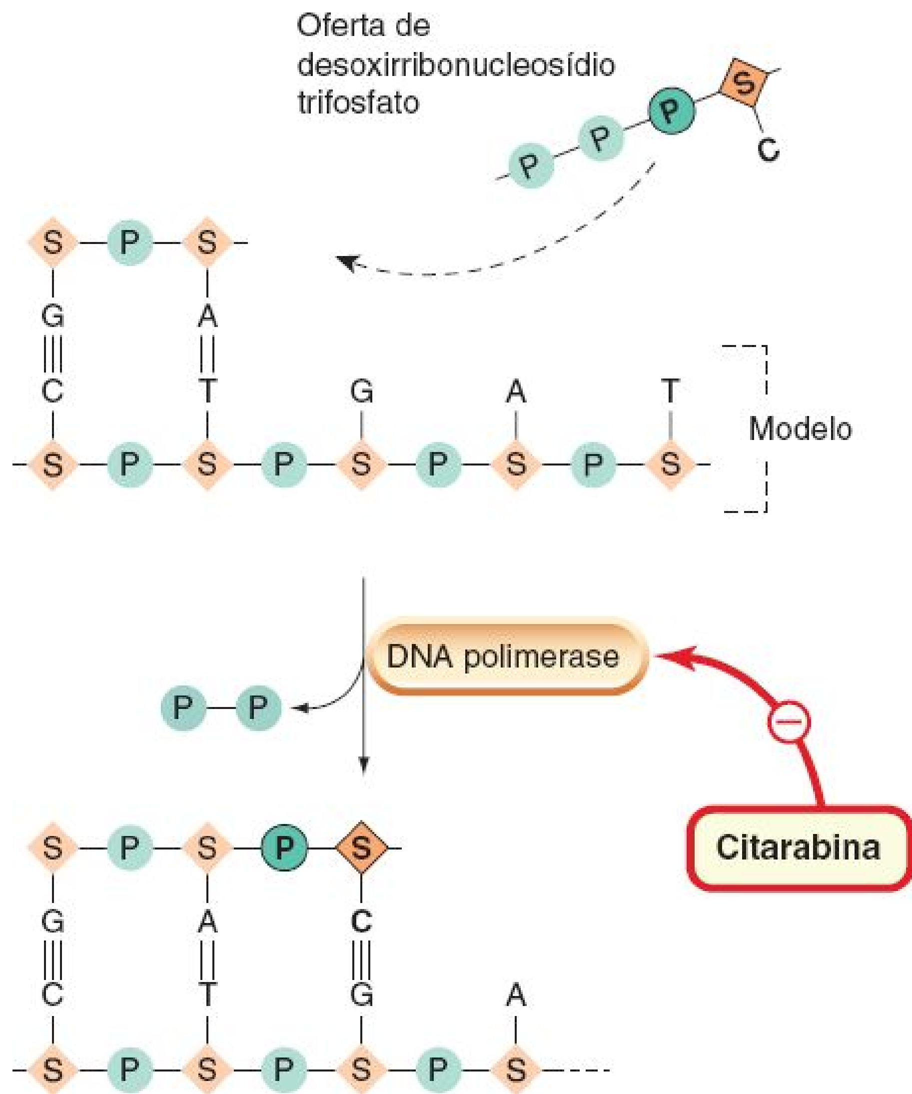


Figura 57.7 **O mecanismo de ação da citarabina (citosina arabinosídeo).** Para detalhes da ação da DNA polimerase, ver a Figura 51.5. A citarabina é um análogo da citosina.

Fármacos anticâncer | Antimetabólitos 

Os antimetabólitos bloqueiam ou subvertem as vias da síntese do DNA.

- *Antagonistas do folato.* O **metotrexato** inibe a di-hidrofolato redutase, evitando a geração de tetra-hidrofolato, que interfere na síntese de timidilato
- *Análogos de pirimidina.* A **fluoruracila** é convertida em um nucleotídio "falso" e inibe a síntese de timidilato. Em sua forma trisfosfato, a **citarabina** inibe a DNA polimerase. São agentes mielossupressores potentes
- *Análogos da purina.* A **mercaptopurina** é convertida em nucleotídio falso. Em sua forma trifosfato, a **fludarabina** inibe a DNA polimerase e é mielossupressora. A **pentostatina** inibe a adenosina desaminase – uma via crítica no metabolismo da purina.

A doxorrubicina é administrada por infusão intravenosa. O extravasamento no local da injeção pode provocar necrose local. Além dos efeitos adversos gerais, o fármaco pode causar dano cardíaco cumulativo relacionado com a dose, levando a arritmias e insuficiência cardíaca. Tal ação pode resultar da geração de radicais livres. Também ocorre frequentemente perda pilosa acentuada.

■ Dactinomicina

A **dactinomicina** intercala-se no sulco menor do DNA, entre pares adjacentes de guanina-citosina, interferindo no movimento da RNA-polimerase ao longo do gene e, assim, evitando a transcrição. Há também evidências de que esse agente tenha ação semelhante à das antraciclinas na topoisomerase II. O fármaco produz a maioria dos efeitos adversos anteriormente descritos, exceto cardiotoxicidade. É usada principalmente no tratamento de cânceres pediátricos.

■ Bleomicinas

As bleomicinas são um grupo de antibióticos glicopeptídios quelantes de metal que degradam o DNA pré-formado, causando fragmentação da cadeia e liberação de bases livres. Considera-se que tal ação envolva quelação de ferro ferroso e interação com oxigênio, o que resulta na oxidação do ferro e na geração de radicais superóxido e/ou hidroxila. A **bleomicina** é mais efetiva na fase G_2 do ciclo celular e da mitose, mas também é ativa nas células em não divisão (*i. e.*, células na fase G_0; ver Capítulo 6, Figura 6.4). Costuma ser usada para tratar câncer de células germinativas. Ao contrário da maioria dos fármacos anticâncer, a bleomicina causa pouca mielossupressão; seu efeito tóxico mais grave é a fibrose pulmonar, que ocorre em 10% dos pacientes tratados, sendo relatada como evento fatal em 1% dos casos. Podem ocorrer também reações alérgicas. Cerca da metade dos pacientes manifesta reações mucocutâneas (quase sempre, as palmas das mãos são atingidas), e muitos desenvolvem hiperpirexia.

■ Mitomicina

Após a ativação enzimática, a **mitomicina** age como agente alquilante bifuncional, ligando-se preferencialmente em O6 do núcleo da guanina. Faz ligações cruzadas no DNA e também pode degradar o DNA por meio da geração de radicais livres. Causa mielossupressão tardia acentuada e também pode causar dano renal e fibrose do tecido pulmonar.

Fármacos anticâncer | Antibióticos citotóxicos 

- A **doxorrubicina** inibe a síntese de DNA e RNA; o efeito no DNA se dá principalmente pela interferência na ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia. O fármaco é cardiotóxico em doses elevadas
- A **bleomicina** causa fragmentação das cadeias do DNA. O fármaco age em células em não divisão. Os efeitos adversos incluem febre, alergias, reações mucocutâneas e fibrose pulmonar. Virtualmente, não há nenhuma mielossupressão
- A **dactinomicina** intercala-se no DNA, interferindo na RNA-polimerase e inibindo a transcrição. Também afeta a ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e mielossupressão
- A **mitomicina** é ativada para produzir um metabólito alquilante.

DERIVADOS DE PLANTAS

Vários produtos vegetais que ocorrem naturalmente exercem potentes efeitos citotóxicos e têm aplicação como medicamentos anticancerígenos.

■ Alcaloides da vinca

Os alcaloides da vinca derivam da *Madagascar periwinkle* (*Catharanthus roseus*). Os principais membros do grupo são **vincristina**, **vimblastina** e **vindesina**. A **vinflunina** (um alcaloide da vinca fluorado) e a **vinorelbina** são alcaloides de vinca semissintéticos com propriedades semelhantes. Os fármacos ligam-se à tubulina e inibem a polimerização em microtúbulos, impedindo a formação do fuso nas células em divisão e originando a parada na metáfase. Seus efeitos manifestam-se apenas durante a mitose. Eles também inibem outras atividades celulares que requerem o funcionamento microtubular, como a fagocitose de leucócitos e a quimiotaxia, bem como o transporte axonal em neurônios.

Os efeitos adversos dos alcaloides da vinca diferem de outros fármacos anticâncer. A vincristina tem atividade mielossupressora muito leve, mas é neurotóxico e comumente causa *parestesia* (alterações sensoriais), dor abdominal e fraqueza. A vimblastina é menos neurotóxica, mas causa leucopenia, enquanto a vindesina apresenta mielotoxicidade e neurotoxicidade moderadas. Todos os membros do grupo podem causar alopecia reversível.

■ Paclitaxel e compostos relacionados

Esses *taxanos* são derivados de um composto que ocorre naturalmente, encontrado na casca da árvore do teixo do Pacífico (*Taxus* spp.). O grupo inclui **paclitaxel** e os derivados semissintéticos **docetaxel** e **cabazitaxel**. Esses agentes atuam nos microtúbulos, estabilizando-os (na verdade, “congelando-os”) no estado polimerizado e alcançando efeito semelhante ao dos alcaloides da vinca. Esses fármacos normalmente são administrados por infusão intravenosa. Em geral, são utilizados para tratar câncer de mama e de pulmão, e o paclitaxel, juntamente com a carboplatina, é o tratamento de escolha para câncer de ovário.

Os *efeitos adversos*, que podem ser graves, incluem supressão da medula óssea e neurotoxicidade cumulativa. A retenção hídrica resistente (particularmente edema das pernas) pode ocorrer com o docetaxel. A hipersensibilidade a esses compostos é comum e requer pré-tratamento com corticosteroides e anti-histamínicos.

■ Camptotecinas

As camptotecinas **irinotecano** e **topotecana**, isoladas do tronco da árvore *Camptotheca acuminata*, ligam-se a e inibem a topoisomerase I, cujos níveis elevados estão presentes durante todo o ciclo celular. Diarreia e depressão reversível da medula óssea são eventos possíveis, mas, em geral, esses alcaloides provocam menos efeitos adversos que a maioria dos outros agentes anticâncer.

■ Etoposнdeo

O **etoposídeo** é um derivado da raiz da mandrágora (*Podophyllum peltatum*). Seu modo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas pode ocorrer pela inibição da função mitocondrial e no transporte de nucleosídio, bem como na topoisomerase II, semelhante ao efeito observado com a doxorrubicina. Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômitos, mielossupressão e alopecia.

▼ Compostos de esponjas marinhas. Eribulina é um composto que ocorre naturalmente nas esponjas marinhas. Sua principal ação inibitória sobre a divisão celular é por meio da inibição da função dos microtúbulos. A **trabectedina**, outro composto derivado de esponjas marinhas, também perturba o DNA, mas utiliza um mecanismo relacionado ao superóxido.

Fármacos anticâncer | Derivados de plantas 

- A **vincristina** (e alcaloides relacionados) inibe a mitose na metáfase ao se ligar à tubulina. É relativamente atóxica, mas pode causar efeitos neuromusculares adversos
- O **etoposídeo** inibe a síntese de DNA por ação na topoisomerase II e também inibe a função mitocondrial. Os efeitos adversos comuns incluem vômitos, mielossupressão e alopecia
- O **paclitaxel** (e outros taxanos) estabiliza os microtúbulos, inibindo a mitose; é relativamente tóxico, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade
- **Irinotecano** e **topotecana** inibem a topoisomerase I; eles têm relativamente poucos efeitos tóxicos.

HORMÔNIOS

Os tumores que surgem em tecidos sensíveis a hormônios (p. ex., mama, útero, próstata) podem ser *hormonodependentes*, um efeito relacionado com a presença de receptores de esteroides nas células malignas, calibrados pelos

receptores presentes nas amostras de biopsias avaliadas. Seu crescimento pode ser inibido por agonistas ou antagonistas hormonais, ou por agentes que inibem a síntese do hormônio.

Hormônios ou seus análogos, que apresentam ações inibidoras em tecidos específicos, podem ser usados no tratamento de tumores desses tecidos. Tais procedimentos, por si sós, raramente levam à cura, mas de fato retardam o crescimento do tumor e aliviam os sintomas do câncer e, assim, desempenham importante papel no manejo clínico de tumores dependentes de hormônios sexuais.

■ Glicocorticoides

Os glicocorticoides, como a **prednisolona**, têm efeitos inibidores pronunciados na proliferação de linfócitos (ver Capítulos 27 e 34) e são usados no tratamento de leucemias e linfomas. A capacidade da **dexametasona** para diminuir a pressão intracraniana elevada é explorada no tratamento de pacientes com tumores cerebrais. Os glicocorticoides atenuam alguns dos efeitos secundários dos fármacos anticâncer, tais como náuseas e vômitos, tornando-os úteis como terapia de apoio ao tratamento de outros cânceres, bem como em cuidados paliativos.

■ Estrygenos

O **dietilestilbestrol** e o **etinilestradiol** ainda são ocasionalmente empregados no tratamento paliativo de tumores prostáticos andrógeno-dependentes. Esses tumores também podem ser tratados com análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (ver Capítulo 34).

■ Progestygenos

Progestógenos como **megestrol**, **noretisterona** e **medroxiprogesterona** têm papel relevante no tratamento de câncer do endométrio.

■ Anбlogos do hormфnio liberador de gonadotrofina

Conforme explicado no Capítulo 36, análogos de hormônios liberadores de gonadotrofina, tais como **gosserrelina**, **busserrelina**, **leuprorrelina** e **triptorrelina**, podem, quando cronicamente administrados, inibir a liberação

de gonadotrofina. Esses agentes são, então, usados para tratar câncer de próstata e câncer de mama avançado em mulheres na pré-menopausa. O efeito do pico súbito e transitório da secreção de testosterona, que pode ocorrer em pacientes portadores de câncer de próstata assim tratados, pode ser evitado por um antiandrógeno, como a **ciproterona**. **Degarrelix** é um antagonista do hormônio liberador da gonadotrofina utilizado no tratamento do câncer de próstata.

■ Anбlogos de somatostatina

Os análogos de somatostatina, como **octreotida** e **lanreotida** (ver Capítulo 34), são usados para aliviar os sintomas de tumores neuroendócrinos, incluindo tumores secretores de hormônios do trato GI, como VIPomas, glucagonomas, tumor carcinoide e gastrinomas. Esses tumores expressam receptores de somatostatina, cuja ativação inibe a proliferação celular, bem como a secreção hormonal.

ANTAGONISTAS HORMONAIS

Além dos próprios hormônios, os antagonistas hormonais também podem ser efetivos no tratamento de diversos tipos de tumores sensíveis a hormônios.

■ Antiestrygenos

Um antiestrógeno, o **tamoxifeno**, é notadamente eficaz em alguns casos de câncer de mama hormonodependente e pode desempenhar papel relevante na prevenção desses cânceres. No tecido mamário, o tamoxifeno compete com estrógenos endógenos por receptores de estrógeno e, portanto, inibe a transcrição de genes estrógeno-responsivos. O tamoxifeno tem efeitos menos destrutivos devido ao fato de ser um agonista parcial dos tipos de receptores de estrógenos encontrados no endométrio, osso e sistema cardiovascular. Também há relatos de efeitos cardioprotetores do tamoxifeno, em parte devido à sua capacidade de proteger as lipoproteínas de baixa densidade contra o dano oxidativo, ou por inibição da esterificação de colesterol e formação de células esponjosas (ver Capítulo 24). Outros antagonistas do receptor de estrógenos incluem **toremifeno** e **fulvestranto**.

Os *efeitos adversos* são semelhantes aos sentidos por mulheres depois da menopausa. Os potencialmente mais graves incluem eventos hiperplásicos no endométrio, que podem evoluir para alterações malignas e risco de tromboembolia.

Os inibidores de aromatase, como **anastrozol**, **letrozol** e **exemestano**, que suprimem a síntese de estrógeno a partir dos andrógenos no córtex da suprarrenal (mas não no ovário), também são eficazes no tratamento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (mas não na pré-menopausa), nas quais são um pouco mais eficazes do que o tamoxifeno.

■ Antiandrygenos

Os antagonistas de andrógeno, **flutamida**, **ciproterona** e **bicalutamida**, podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros agentes para tratar tumores da próstata. Também podem ser administrados para controlar os picos de testosterona ("surtos") que ocorrem quando se tratam pacientes com análogos de gonadorrelina. O degarrelix provoca esse pico.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (ver Capítulo 5) são aquisições recentes no arsenal anticâncer. Em alguns casos, a ligação do anticorpo com seu alvo ativa o mecanismo imune do hospedeiro, e a célula cancerosa é morta por lise mediada pelo complemento ou por células T *killer* (ver Capítulo 7). Outros anticorpos monoclonais fixam-se e inativam os fatores de crescimento ou seus receptores nas células cancerosas, inibindo, assim, a via de sobrevivência e promovendo apoptose (ver Capítulo 6, Figura 6.5). Ao contrário de muitos fármacos citotóxicos anteriormente descritos, eles oferecem o prospecto de terapia altamente específica, sem muitos dos efeitos adversos da quimioterapia convencional. Essa vantagem, na maioria dos casos, é compensada pelo fato de, em geral, serem administrados em combinação com fármacos mais tradicionais. Atualmente, muitos anticorpos monoclonais estão em uso clínico. Seu custo elevado é um problema importante.

Agentes antineoplásicos | Hormônios 

Os hormônios ou seus antagonistas são utilizados em tumores sensíveis a hormônios:

- **Glicocorticoides**, para leucemias e linfomas
- **Tamoxifeno**, para tumores de mama
- **Análogos do hormônio de liberação das gonadotrofinas**, para tumores de próstata e de mama
- **Antiandrógenos**, para câncer de próstata
- **Inibidores de aromatase**, para câncer de mama pós-menopáusico.

■ Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal usado (em combinação com outros agentes quimioterápicos) no tratamento de certos tipos de *linfoma*, incluindo linfoma não Hodgkin. O agente lisa os linfócitos B ao se ligar à proteína CD20, formadora do canal de cálcio, e ativar o complemento. Além disso, sensibiliza células resistentes a outros fármacos quimioterápicos. Proporciona sobrevida livre de doença em 40 a 50% dos casos quando combinado com quimioterapia-padrão (R-CHOP; rituximabe-ciclofosfamina-hidroxidaunorrubicina [doxorrubicina], oncovina [vincristina] mais prednisolona).

O fármaco é administrado por infusão, e sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 dias quando administrado pela primeira vez, aumentando a cada administração, até alcançar cerca de 8 dias por volta da quarta administração.

Os *efeitos adversos* durante as infusões iniciais incluem hipotensão, calafrios e febre; posteriormente, abrangem reações de hipersensibilidade. Pode ocorrer reação de liberação de citocina, que tem sido fatal. O fármaco pode exacerbar os transtornos cardiovasculares.

▼ O **alentuzumabe** é outro anticorpo monoclonal que lisa linfócitos B e é usado no tratamento da leucemia linfocítica crônica resistente. Também pode causar reação de liberação de

citocinas semelhante à do rituximabe. O **ofatumumabe** é semelhante. **Brentuximabe** tem adicionalmente como alvo as células T, mas de uma forma diferente. É um conjugado de um fármaco citotóxico ligado a um anticorpo que se une aos CD30 nas células malignas. É usado para tratar o *linfoma de Hodgkin*.

■ Trastuzumabe

O **trastuzumabe** (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal murino humanizado, que se liga a uma proteína denominada *HER2* (o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), um membro da família mais ampla dos receptores com atividade integral de tirosinoquinase (ver Figura 57.1). Existem algumas evidências de que, além de induzir as respostas imunes do hospedeiro, o trastuzumabe induza os inibidores p21 e p27 do ciclo celular (ver Capítulo 6, Figura 6.2). Em cerca de 25% das pacientes com câncer de mama, as células tumorais superexpressam esse receptor, e o câncer prolifera com rapidez. Resultados preliminares revelam que o trastuzumabe, administrado em conjunto com quimioterapia-padrão, resulta em uma taxa de sobrevida de 1 ano em 79% das pacientes com essa forma agressiva de câncer de mama que são virgens de tratamento. O fármaco é, em geral, administrado com um taxano, como o docetaxel. Os efeitos adversos são semelhantes aos do rituximabe.

▼ **Panitumumabe** e **cetuximabe** são dois compostos mecanicamente relacionados que se ligam aos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF; do inglês, *epidermal growth factor*) (também superexpressado em muitos tumores). São empregados no tratamento de câncer colorretal, geralmente em combinação com outros agentes.

■ Bevacizumabe

O **bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado que é utilizado no tratamento de câncer colorretal e, atualmente, em uma ampla gama de outros cânceres. Ele neutraliza o fator de crescimento vascular endotelial (*VEGF*), prevenindo, portanto, a angiogênese, que é crucial para a sobrevivência do

tumor. Sua administração é por meio de infusão intravenosa e, em geral, é associado a outros agentes. Um preparado intimamente relacionado também pode ser administrado por injeção direta no olho, a fim de retardar a progressão da *degeneração macular aguda* (DMA), que é uma causa comum de cegueira associada ao aumento de vascularização na retina.

■ Catumaxomabe

O **catumaxomabe** se liga a uma molécula de adesão epitelial, a EpCAM, que é superexpressa em algumas células malignas. É administrado por injeção intraperitoneal para tratar a ascite maligna, uma coleção de líquido e células de câncer na cavidade peritoneal. O anticorpo se liga a essa molécula de adesão e também aos linfócitos T e às células apresentadoras de antígeno, facilitando, assim, a ação do sistema imunológico na eliminação do câncer.

■ Nivolumabe

O **nivolumabe** é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado (mAb) contra a proteína da morte celular programada-1 (PD-1; do inglês, ***P****rogrammed cell* ***D****eath protein-1*), que é um receptor de superfície celular que deprime o sistema imune para promover autotolerância e suprimir a ativação de células T. Seu ligante é a PD-1. O nivolumabe tem sido usado para reativar o sistema imune de modo que este reconheça e destrua as células cancerosas que se evadiram previamente à imunovigilância. Foi aprovado para o tratamento de melanoma metastático, linfoma e cânceres de pulmão, rim, cabeça e pescoço. O **pembrolizumabe** é outra variante aprovada de um mAb PD-1. O **atezolizumabe** é um mAb contra a PD-L1 aprovado em 2016 para o tratamento do câncer de bexiga.

■ Ipilimumabe

Aprovado em 2011 para o tratamento do melanoma, o **ipilimumabe** tem como alvo o sistema de *checkpoint* imune, conhecido como proteína 4 citotóxica associada aos linfócitos T (CTLA-4), que funciona de forma semelhante ao sistema PD-1 para “inibir” o sistema imune. Os cânceres usam frequentemente esses dois mecanismos para evadir-se à imunodetecção. Inibidores dos dois sistemas são chamados “*inibidores de checkpoint* imune”. O ipilimumabe tem sido usado no tratamento do

melanoma, com eficácia demonstrada no combate aos cânceres de pulmão e pâncreas. Ensaios combinando inibidores PD-1 e CTLA-4 provaram que a terapia combinada desses inibidores de *checkpoint* irá ser uma estratégia útil para reativar os sistemas imunes humanos e dirigi-los contra as células cancerosas em geral.

INIBIDORES DE QUINASES PROTEICAS

■ Imatinibe

Aclamado como descoberta conceitual na quimioterapia direcionada, o **imatinibe** (Savage e Antman, 2002) é inibidor de pequenas moléculas das quinases da via de sinalização. Inibe uma quinase citoplasmática oncogênica (Bcr/Abl quinase; ver Figuras 57.1 e 57.8), considerada um fator singular na patogênese da leucemia mieloide crônica (LMC). Transformou o prognóstico (até aqui ruim) dos pacientes com LMC. Também inibe o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (um receptor de tirosinoquinase; ver Figura 57.1) e o receptor c-kit (CD117), cujo ligante é um fator de células-tronco (SCF; do inglês *stem cell factor*), e está autorizado para o tratamento dos tumores do estroma gastrintestinal (GIST; do inglês, *GastroIntestinal Stromal Tumours*) c-kit-positivos, não suscetíveis à cirurgia.

O fármaco é administrado por via oral. A meia-vida dura, em média, 18 horas, e o principal sítio de metabolismo é o fígado, em que cerca de 75% do fármaco são convertidos em um metabólito que também é biologicamente ativo. A maioria (81%) do fármaco metabolizado é eliminada nas fezes.

Os efeitos adversos incluem sintomas GI (dor, diarreia, náuseas), fadiga, cefaleia e, às vezes, erupções cutâneas. A resistência ao imatinibe, resultante de mutação nos genes das quinases, é um problema crescente. Isso resulta em ausência de – ou pequena resistência cruzada a – outros inibidores de quinases. Vários inibidores de tirosinoquinase Bcr/Abl de segunda (**nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe**) e terceira (**ponatinibe**) geração foram desenvolvidos para combater, em vários graus, uma mutação de resistência farmacológica típica no Bcr/Abl (T315l) que ocorre nos pacientes com LMC tratados com imatinibe.

▼ Recentemente, muitos inibidores da tirosinoquinase semelhantes têm sido desenvolvidos, incluindo **axitinibe**, **crizotinibe**, **erlotinibe**, **gefitinibe**, **imatinibe**, **lapatinibe**, **pazopanibe**, **sunitinibe** e **vandentanibe**. O **ruxolitinibe** inibe as quinases JAK1 e JAK2, enquanto o **vemurafenibe** inibe a quinase BRAF. **Sorafenibe**, **everolimo** e **tensirolimo** são inibidores panquinase com utilidade semelhante. O ibrutinibe e o acalabrutinibe inibem a tirosinoquinase de Bruton (BTK) (ver Capítulo 7). Eles modificam de forma covalente o resíduo C481 na BTK e inibem de forma irreversível as suas ações celulares, que incluem quimiotaxia e secreção de fatores necessários para a adesão ao microambiente. De forma interessante, sua efetividade nas leucemias linfoides B e linfomas deriva da capacidade de prevenir a migração e adesão dessas células de câncer aos seus tecidos residentes. A linfocitose (a extrusão de células B dos gânglios linfáticos, baço e medula óssea para o sangue periférico) é um dos primeiros efeitos desses fármacos, e é um marcador do seu efeito quimioterápico. Assim, esses fármacos anticâncer com respostas celulares que não as simples ações citotóxicas representam uma nova abordagem à quimioterapia.

Fármacos anticâncer | Anticorpos monoclonais e inibidores de proteinoquinases 

- Muitos tumores superexpressam receptores de fatores de crescimento que, por sua vez, estimulam a proliferação celular e o crescimento do tumor. Isso pode ser iniciado por:
  - Anticorpos monoclonais que se ligam ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF) (p. ex., **panitumumabe**), ao receptor oncogênico do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) (p. ex., **trastuzumabe**) ou que neutralizam os próprios fatores de crescimento (p. ex., fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]; **bevacizumabe**)
  - Inibidores de proteinoquinases que impedem a sinalização a jusante ativada pelos fatores de crescimento, por meio da inibição de quinases oncogênicas específicas (p. ex., **imatinibe**; bcr/abl) ou da inibição de receptores específicos das tirosinoquinases (p. ex., receptor EGF; **erlotinibe**) ou de diversas quinases associadas a receptores (p. ex., **sorafenibe**)
- Alguns anticorpos monoclonais atuam diretamente nas proteínas de superfície das células linfocitárias, causando lise (p. ex., **rituximabe**) e, portanto, prevenindo a proliferação.

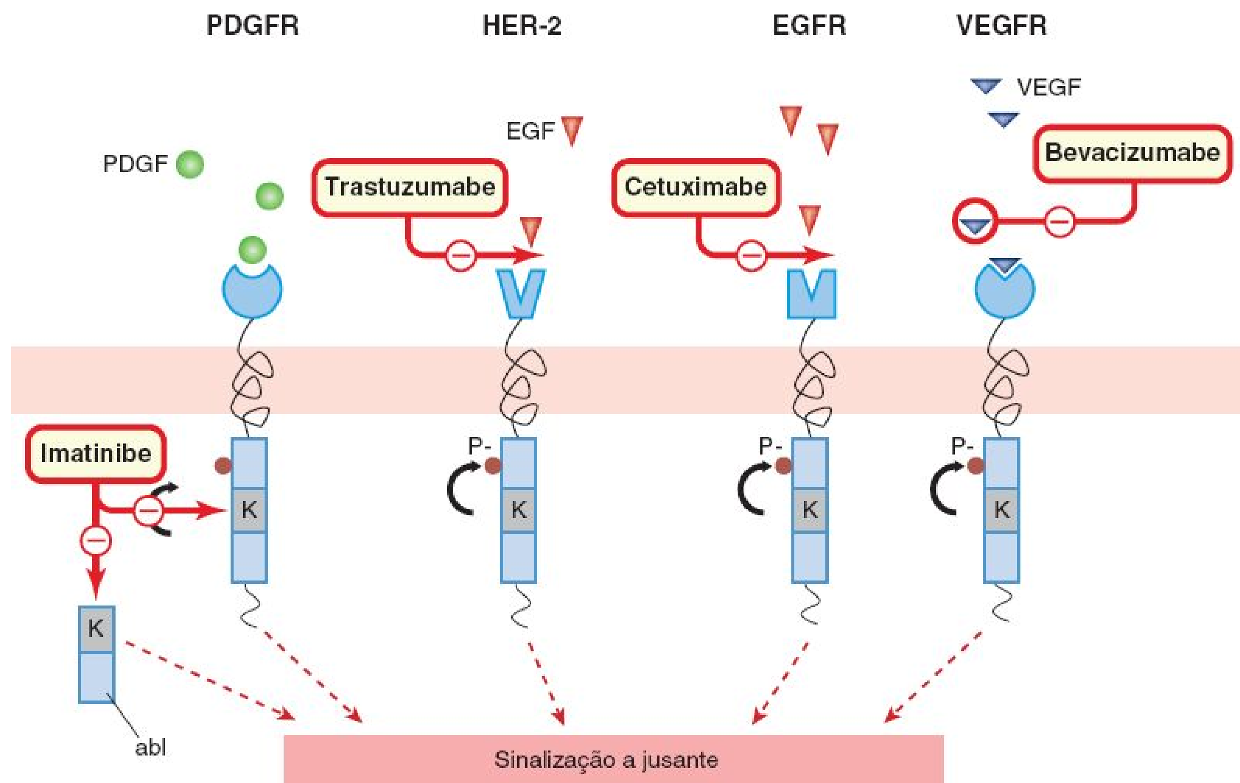


Figura 57.8 O mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anticâncer e de inibidores de proteinoquinases. Muitos tumores superexpressam receptores de fator de crescimento como o fator de crescimento epidérmico (EGFR), o proto-oncogene fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) ou receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). Os monoclonais terapêuticos podem prevenir esse fenômeno por meio da interação direta com o próprio receptor (p. ex., trastuzumabe, cetuximabe) ou com o ligante (p. ex., bevacizumabe). Uma via alternativa de redução da proliferação celular é a inibição da cascata de sinalização a jusante. Os receptores de tirosinoquinases são bons alvos, assim como algumas das quinases oncogênicas, como bcr/abl. *K*, domínio da quinase no receptor; *P-*, um grupo fosfato; *PDGFR*, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas.

OUTROS AGENTES

- Crisantaspase

▼ **Crisantaspase** é uma formulação da enzima *asparaginase*, administrada por injeção. Converte a asparagina em ácido aspártico e amônia, e é ativa em células tumorais, tais como as da leucemia linfoblástica, que perderam a capacidade de sintetizar asparagina e, portanto, precisam de uma fonte exógena. Como a maioria das células normais é capaz de sintetizar asparagina, o fármaco tem uma ação razoavelmente seletiva e pouquíssimo efeito supressor na medula óssea, na mucosa GI ou nos folículos pilosos. Pode causar náuseas e vômitos, depressão do sistema nervoso central, reações anafiláticas e lesão hepática.

■ Hidroxicarbamida

▼ A **hidroxicarbamida** (hidroxiureia) é um análogo da ureia que inibe a ribonucleotídio redutase, interferindo, assim, na conversão de ribonucleotídios em desoxirribonucleotídios. É empregada principalmente no tratamento da *policitemia rubra vera* (uma alteração mieloproliferativa das células vermelhas) e (no passado) da leucemia mielógena crônica. Sua utilização (em doses um pouco menores) para o tratamento de anemia falciforme é descrita no Capítulo 25. Apresenta o espectro usual de efeitos adversos, e a depressão da medula óssea é significativa.

■ Bortezomibe

▼ O **bortezomibe** é um tripeptídio que contém boro e inibe a função do proteossomo celular. Por alguma razão, as células que apresentam divisão mais rápida mostram-se mais sensíveis a esse fármaco que as células normais, fazendo com que ele seja um agente anticâncer útil. É empregado principalmente no tratamento do mieloma (tumor maligno de células plasmáticas).

■ Talidomida

▼ Investigações sobre o notável efeito teratogênico da **talidomida** mostraram que essa substância apresenta múltiplas ações sobre transcrição gênica, angiogênese e função do proteossomo, levando a testes para avaliar sua eficácia como agente anticâncer.[8] Nesse caso, mostrou-se eficaz no tratamento de mielomas, hipótese em que é amplamente utilizada na atualidade. O principal efeito da talidomida, exceto a teratogenicidade (irrelevante para o tratamento de mielomas), é a neuropatia periférica, que causa fraqueza e perda sensorial irreversíveis. Também aumenta a incidência de trombose e derrames.

Como derivado da talidomida, a **lenalidomida** apresenta menos efeitos adversos, porém, ao contrário da talidomida, pode causar depressão da medula óssea e neutropenia.

■ Modificadores da resposta biolygica e outros

▼ Agentes que intensificam a resposta do hospedeiro são conhecidos como *modificadores da resposta biológica*. Alguns deles, como, por exemplo, a **alfainterferona** (e seu derivado peguilado), são usados no tratamento de alguns tumores sólidos e linfomas, e a **aldesleucina** (interleucina-2 recombinante) é empregada em alguns casos de tumores renais. A **tretinoína** (uma forma de vitamina A; ver Capítulo 28) é um potente indutor da diferenciação nas células leucêmicas, sendo usada como adjunto à quimioterapia para induzir à remissão. Um composto relacionado é o **bexaroteno**, antagonista do receptor X retinoide (ver Capítulo 3) que inibe proliferação celular e diferenciação.

O **porfímero** e a **temoporfina** são agentes hematoporfirínicos fotoativadores. Acumulam-se nas células e provocam sua morte

quando são excitados por radiação de um comprimento de onda adequado. Em geral, são utilizados quando a fonte de luz pode ser direcionada seletivamente para o tumor (p. ex., no caso de tumores do esôfago obstrutivos).

RESISTKNCIA AOS FБRMACOS ANTICBNCER

Diz-se que a resistência manifestada pelas células neoplásicas aos fármacos citotóxicos pode ser *primária* (presente quando o fármaco é administrado pela primeira vez) ou *adquirida* (desenvolve-se durante o tratamento com o fármaco). A resistência adquirida pode resultar da *adaptação* das células tumorais ou da *mutação*, com a emergência de células menos suscetíveis ou resistentes ao fármaco, as quais, consequentemente, têm vantagem seletiva sobre as células sensíveis. A seguir, temos exemplos de diversos mecanismos de resistência. Ver Mimeault *et al.* (2008) para uma avaliação crítica dessa questão.

- *Diminuição no acúmulo dos fármacos citotóxicos* nas células, como resultado da maior expressão de proteínas de transporte do fármaco dependentes de energia na superfície celular. Essas proteínas são responsáveis pela multirresistência a diversos fármacos anticâncer estruturalmente diferentes (p. ex., doxorrubicina, vimblastina e dactinomicina; Gottesman *et al.*, 2002). Um membro importante desse grupo transportador é a *glicoproteína-P* (P-gp/MDR1; ver Capítulo 9). A glicoproteína P protege as células contra as toxinas ambientais. Funciona como um "aspirador de pó" hidrofóbico, coletando substâncias químicas estranhas, como os fármacos, quando eles atravessam a membrana celular, e, a seguir, expelindo-os. Agentes não citotóxicos que revertem a multirresistência aos fármacos estão sendo investigados como adjuvantes em potencial ao tratamento
- *Queda na quantidade de fármaco captada pela célula* (p. ex., no caso de metotrexato)

- *Ativação insuficiente do fármaco*. Alguns fármacos necessitam de ativação metabólica para manifestar sua atividade antitumoral. Se isso não acontecer, talvez os agentes não continuem mostrando-se eficazes. Alguns exemplos incluem a conversão da fluoruracila em FdUMP, a fosforilação da citarabina e a conversão da mercaptopurina em um nucleotídio fraudulento
- *Aumento na inativação* (p. ex., citarabina e mercaptopurina)
- *Maior concentração da enzima-alvo* (metotrexato)
- *Menor demanda por substrato* (crisantaspase)
- *Maior utilização de vias metabólicas alternativas* (antimetabólitos)
- *Rápido reparo de lesões do DNA induzidas pelo fármaco* (agentes alquilantes)
- *Atividade alterada do alvo*, como, por exemplo, topoisomerase II modificada (doxorrubicina)
- *Mutações em diversos genes*, causando o surgimento de moléculas-alvo resistentes. Por exemplo, o gene *p53*, mutação C481S no gene BTK, que se desenvolve na resistência ao ibrutinibe, e a superexpressão da família de genes *Bcl-2* (vários fármacos citotóxicos).

TERAPIAS COMBINADAS

O tratamento que envolve combinações de agentes anticâncer aumenta a citotoxicidade para as células cancerosas, sem elevar, necessariamente, a toxicidade geral. Por exemplo, o metotrexato, com toxicidade principalmente mielossupressora, pode ser usado em um esquema combinado com a vincristina, que tem, como perfil principal, a neurotoxicidade. Os poucos fármacos que apresentam baixa mielotoxicidade, como a cisplatina e a bleomicina, são bons candidatos a esquemas combinados. O tratamento que envolve combinações de fármacos também reduz a possibilidade de se desenvolver resistência a agentes

individuais. É comum que os fármacos sejam administrados em doses mais elevadas, de modo intermitente, em várias séries de tratamento, com intervalos de 2 a 3 semanas entre si, em vez de serem administrados em pequenas doses, em frequência contínua, permitindo, assim, que a medula óssea se regenere durante os intervalos. Além disso, já se demonstrou que a mesma dose total de um agente é mais efetiva quando administrada em uma ou duas doses elevadas do que em múltiplas doses reduzidas.

CONTROLE DE KMESE E MIELOSSUPRESSГO

Kmese

As náuseas e os vômitos induzidos por muitos agentes quimioterápicos representam um sério obstáculo à adesão do paciente (ver Capítulo 31). Trata-se de um problema em particular com a cisplatina, mas também complica a terapia com muitos outros agentes, como, por exemplo, os agentes alquilantes. Antagonistas do receptor 5-hidroxitriptamina $(HT)_3$, como **ondansetrona** ou **granisetrona** (ver Capítulos 16 e 31), são eficazes em vômitos induzidos por agentes citotóxicos e revolucionaram a quimioterapia com a cisplatina. Entre os outros agentes antieméticos disponíveis, a **metoclopramida**, administrada por via intravenosa em doses elevadas, provou-se útil e, em geral, é combinada com dexametasona (ver Capítulo 34) ou **lorazepam** (ver Capítulo 45), agentes que promovem ainda maior alívio dos efeitos adversos da quimioterapia. Como, em geral, a metoclopramida provoca efeitos adversos extrapiramidais em crianças e adultos jovens, é possível utilizar a **difenidramina** (ver Capítulo 27) como alternativa.

Mielossupressro

A mielossupressão limita o uso de muitos agentes anticâncer. Esquemas concebidos para superar o problema incluem a remoção de parte da medula óssea do próprio paciente antes do tratamento, eliminando as células cancerosas (usando anticorpos monoclonais específicos) e repondo a medula após concluída a terapia citotóxica. Atualmente, com frequência, emprega-se um protocolo em que alíquotas de células-tronco, coletadas do sangue após a administração do fator de crescimento **molgramostim** – que aumenta sua

quantidade no sangue –, são expandidas *in vitro*, utilizando-se outros fatores de crescimento hematopoéticos (ver Capítulo 26). O uso de tais fatores de crescimento após a substituição da medula óssea tem sido bem-sucedido em alguns casos. Outra possibilidade é a introdução, na medula óssea que foi retirada, do gene mutado que confere resistência a múltiplos fármacos, de maneira que, quando substituídas, as células da medula óssea (mas não as células cancerosas) se mostrarão resistentes à ação citotóxica dos fármacos anticâncer. O **ácido folínico** pode ser administrado como suplemento para prevenir anemia ou como um "salvamento" após uma dose elevada de metotrexato.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Como o leitor já terá percebido, a esta altura nossa atual abordagem para quimioterapia do câncer abrange uma mistura eclética de medicamentos – alguns muito antigos e outros muito novos –, em uma tentativa de atingir seletivamente as células cancerosas. Já se verificaram progressos terapêuticos reais, embora o "câncer" como doença (na verdade, muitas doenças diferentes, com resultado semelhante) continue a representar enorme desafio para as futuras gerações de investigadores. Nessa área terapêutica, provavelmente mais do que em qualquer outra, o debate sobre a relação risco-benefício do tratamento e sobre a qualidade de vida do paciente assumiu um papel central, e continua a ser uma das principais áreas de preocupação (Duric e Stockler, 2001; Klastersky e Paesmans, 2001).

Dos recentes avanços na terapia medicamentosa, os inibidores da tirosinoquinase e os biofármacos têm sido indiscutivelmente os mais inovadores. Outros fármacos do tipo inibidor das quinases estão sob investigação ativa (Vargas *et al.*, 2013), assim como substâncias antiangiogênicas (semelhantes ao bevacizumabe; Ferrarotto e Hoff, 2013). Novos medicamentos que têm por alvo o receptor HER2 no câncer de mama foram revisados por Abramson e Arteaga (2011). Warner e Gustafsson (2010) destacaram as oportunidades oferecidas pela descoberta de uma nova isoforma do receptor de estrógeno para o tratamento de câncer de mama dependente de hormônios e de outros cânceres. Adicionalmente, avanços recentes nos inibidores BTK, que têm como alvo primário os mecanismos de sinalização não citotóxicos, em conjunto com inibidores dos *checkpoints*

imunes para reiniciarem os sistemas imunes para que estes possam novamente reconhecer e destruir as células de câncer, são paradigmas interessantes para o futuro da concepção inteligente de fármacos para o câncer. Além disso, o uso de células geneticamente modificadas como terapias anticâncer de "fármacos vivos" está se tornando uma realidade. Por exemplo, células T receptoras de antígeno quiméricas (células CAR-T) foram aprovadas para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, com ensaios em curso para outros tipos de câncer. Estas células expressam antígenos modificados dirigidos e que matam células de câncer. Avanços na tecnologia da edição de genes (p. ex., CRISPR-Cas9 e TALENs) tornaram possível aos pacientes receber células T alteradas que matam o câncer, geradas a partir das suas próprias células T ou de um doador (Delhove e Qasim, 2017). Descobertas impressionantes têm sido observadas com esses "fármacos vivos" em pacientes com câncer, cujos tratamentos prévios falharam usando quimioterapia-padrão.

▼ Durante anos, as evidências epidemiológicas e experimentais têm sido acumuladas, o que sugere que o uso crônico de inibidores da ciclo-oxigenase (COX) (ver Capítulo 27) protege contra o câncer do trato GI e, possivelmente, de outros locais também. A isoforma COX-2 é superexpressa em cerca de 85% dos cânceres, e prostanoides originados a partir dessa fonte podem ativar as vias de sinalização que permitem que as células escapem à morte por apoptose. A literatura tem se mostrado controversa, mas, atualmente, o balanço das evidências favorece a noção de que a COX-2 pode ser um alvo potencialmente importante para o desenvolvimento de fármacos anticâncer (Khan *et al.*, 2011). Os inibidores da COX-2 podem, portanto, ser úteis no tratamento de alguns cânceres, isolados ou em combinação com agentes quimioterapêuticos convencionais (Ghosh *et al.*, 2010; Kraus *et al.*, 2013). Ironicamente, alguns autores (Gurpinar *et al.*, 2013) argumentam que o mecanismo de ação desses inibidores em modelos de câncer não está

relacionado com a inibição da COX. Sem dúvida, esses aparentes paradoxos serão resolvidos com o passar do tempo.

Boa parte do trabalho está sendo feita na genotipagem do tecido tumoral, como um guia para selecionar a melhor combinação de fármacos a serem usados no tratamento de um paciente individual, com base nas anormalidades genéticas particulares presentes nas células do tumor (Patel *et al.*, 2013; Dagogo-Jack e Shaw, 2018, para revisões). Essa abordagem, ainda em seus estágios iniciais, é um exemplo de medicina personalizada (ver Capítulo 12), e está começando a originar abordagens promissoras para otimizar o tratamento, concebidas à medida de casos individuais de uma variedade de cânceres, como o melanoma e o câncer de pulmão, e espera-se que evolua rapidamente. A análise do DNA tumoral circulante no sangue é uma possibilidade, obviando a necessidade de biopsias.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Geral

Airley, R., 2009. Anticancer Drugs. Wiley-Blackwell, Chichester. (*Livro recente que cobre todos os aspectos, desde a farmacologia básica até a utilização clínica*)

Mecanismos da carcinogênese

Buys, C.H.C.M., 2000. Telomeres, telomerase and cancer. N. Engl. J. Med. 342, 1282–1283. (*Abordagem concisa e clara*)

Chambers, A.F., Groom, A.C., MacDonald, I.C., 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites-. Nat. Rev. Cancer 2, 563–567. (*Revisão que ressalta a importância das metástases na maioria das mortes por câncer, discute os mecanismos envolvidos na metástase e levanta a possibilidade de transformar esses mecanismos em alvos para o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos*)

Croce, C.M., 2008. Oncogenes and cancer. N. Engl. J. Med. 358, 502–511. (*Boa revisão dos oncogenes mais significativos envolvidos na carcinogênese*)

Griffioen, A., Molema, G., 2000. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. Pharmacol. Rev. 52, 237–268. (*Revisão abrangente que aborda todos os aspectos da angiogênese e de potenciais métodos para modificá-la a fim de produzir efeito antineoplásico*)

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674. (*Excelente revisão dos mecanismos subjacentes a carcinogênese, desenvolvimento de câncer e metástases*)

Mimeault, M., Hauke, R., Batra, S.K., 2008. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. Clin. Pharmacol. Ther. 83, 673–691. (*Revisão abrangente que cobre todos os aspectos dessa área*)

Weinberg, R.A., 1996. How cancer arises. Sci. Am. 275 (3), 62–70. (*Visão geral, simples e clara, que detalha os principais oncogenes, os genes supressores de tumor e o ciclo celular; excelentes diagramas*)

Terapia antineoplásica

Gottesman, M.M., Fojo, T., Bates, S.E., 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat. Rev. Cancer 2, 48–56. (*Delineia os mecanismos celulares da resistência; descreve os transportadores dependentes de ATP, enfatizando aqueles envolvidos no câncer humano; cogita sobre as estratégias para a reversão da resistência*)

Krause, D.S., Van Etten, R., 2005. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 353, 172–187. (*Excelente revisão sobre as tirosinoquinases como alvos; bons diagramas e tabelas, além de um estilo altamente legível*)

Savage, D.G., Antman, K.H., 2002. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. N. Engl. J. Med. 346, 683–693. (*Revisão com uma abordagem detalhada desse fármaco relativamente novo para o tratamento da leucemia mieloide crônica; diagramas muito bons*)

Novas diretrizes e outros assuntos

Abramson, V., Arteaga, C.L., 2011. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. Clin. Cancer Res. 17, 952–958. (*Trata principalmente da forma como o uso dos agentes biológicos atuais pode ser otimizado, mas também discute diversas novas opções terapêuticas*)

Dagogo-Jack, I., Shaw, A.T., 2018. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat. Rev. Clin. Oncol. 15, 81–94. (*Excelente revisão da heterogeneidade tumoral e personalização da terapia*)

Delhove, J.M.K.M., Qasim, W., 2017. 2017 genome-edited T Cell therapies. Curr. Stem Cell Rep. 3 (2), 124–136.

Duric, V., Stockler, M., 2001. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Lancet Oncol. 2, 691–697. (*O título é autoexplicativo; relaciona os pacientes com suas qualidades de vida*)

Ferrarotto, R., Hoff, P.M., 2013. Antiangiogenic drugs for colorectal cancer: exploring new possibilities. Clin. Colorectal Cancer 12, 1–7. (*Boa revisão desse assunto, clínica em tom e conteúdo*)

Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., Mandal, S.C., 2010. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. Pharmacol. Rep. 62, 233–244. (*Excelente revisão dessa área, muitas vezes controversa*)

Gurpinar, E., Grizzle, W.E., Piazza, G.A., 2013. COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. Front. Oncol. 3, 1–81. (*Um ponto de vista contrário em relação ao alvo da ação dos inibidores da COX-2 no câncer. Leitura interessante*)

Keith, W.N., Bilsland, A., Hardie, M., Evans, T.R., 2004. Drug insight: cancer cell immortality – telomerase as a target for novel cancer gene therapies. Nat. Clin. Pract. Oncol. 1, 88–96.

Khan, Z., Khan, N., Tiwari, R.P., Sah, N.K., Prasad, G.B., Bisen, P.S., 2011. Biology of COX-2: an application in cancer therapeutics. Curr. Drug Targets 12, 1082–1093.

Klastersky, J., Paesmans, M., 2001. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small lung cancer: review of literature results. Lung Cancer 34, S95–S101. (*Outro artigo que aborda questões sobre qualidade de vida que cercam a quimioterapia*)

Kraus, S., Naumov, I., Arber, N., 2013. COX-2 active agents in the chemoprevention of colorectal cancer. Recent Results Cancer Res. 191, 95–103.

Patel, L., Parker, B., Yang, D., Zhang, W., 2013. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. Cancer Biol. Med. 10, 214–220. (*Discute perspectivas para a terapia personalizada do câncer com base na genotipagem*)

Tookman, L., Roylance, R., 2010. New drugs for breast cancer. Br. Med. Bull. 96, 111–129. (*Leitura fácil, que leva em conta a utilização e a ação dos produtos biológicos no câncer de mama; revisão de algumas das novas e promissoras pistas em investigação. Recomendado*)

Vargas, L., Hamasy, A., Nore, B.F., Smith, C.I., 2013. Inhibitors of BTK and ITK: state of the new drugs for cancer, autoimmunity and inflammatory diseases. Scand. J. Immunol. 78, 130–139. (*Excelente consideração nessa área, juntamente com uma discussão acerca das mutações com "perda de função" nessas quinases que podem predispor ao desenvolvimento de câncer. Bons diagramas*)

Warner, M., Gustafsson, J.A., 2010. The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 396, 63–66. (*O título é autoexplicativo. Artigo com raciocínio provocativo se você tiver interesse em receptores de estrógeno e câncer*)

Recursos úteis na *web*

http://www.cancer.org/ (*Site americano equivalente ao site inglês apresentado a seguir. As melhores seções para você são aquelas contidas no link* Health Information Seekers and Professionals)

http://www.cancerresearchuk.org (*Website do Cancer Research UK, a maior instituição beneficente do Reino Unido que se dedica a pacientes com câncer. Contém valiosos dados sobre epidemiologia e tratamento do câncer, inclusive links para ensaios clínicos. Excelente fonte de informações*).

[1] O câncer em geral é uma doença da idade avançada – você teria de estar vivo há tempo suficiente para que todas as mutações se acumulassem e criassem um fenótipo de câncer que escapasse ao sistema de vigilância imunológica do corpo. Os oncologistas clínicos estão melhorando gradualmente o seu tratamento. Seu objetivo é mantê-lo vivo tempo suficiente para que morra de outra coisa que não câncer: uma medida do seu sucesso.

[2] Doenças malignas de células do sangue – linfomas e leucemias – são não formadoras de tumor, e por vezes não são referidas como câncer. Em conjunto com os mielomas, elas são geralmente classificadas como "cânceres do sangue". Posto isso, o termo "câncer" é usado para cobrir todos os tipos de doença maligna.

[3] Após estarem gastas, as terminações dos telômeros enviam sinais celulares para parar a replicação para sempre, o que justifica que nós, seres humanos, tenhamos um tempo de vida limitado. As células cancerosas, no entanto, expressam telomerases para construir constantemente a terminação do telômero e, portanto, perderam esses sinais de "terminar replicação" para limitar o seu tempo de vida – algumas linhagens de células de câncer têm se replicado no laboratório por muitas décadas. O peso total de uma linhagem tumoral individual cultivada em muitos laboratórios por todo o mundo significa que a única célula cancerosa original comporta agora muitas e muitas cópias de si mesma no total – muito mais pesado do que o tumor individual do qual derivou. O paciente pode ter se desintegrado no túmulo, mas as suas células cancerosas continuam a seguir em frente – teoricamente, para sempre!

[4] Embora não amplamente aceito, existe uma escola de pensamento que diz que manter a integridade do tumor primário e inibir a sua metastização prolongaria a vida do indivíduo com câncer. Pode parecer uma abominação nutrir um tumor para o manter feliz e evitar induzir-lhe estresse, a fim de prevenir qualquer comportamento metastático.

[5] O termo *agente citotóxico* aplica-se a qualquer fármaco que consiga destruir ou matar as células. Na prática, é usado de maneira mais restrita para se referir a fármacos que inibem a divisão celular e, portanto, são potencialmente úteis na quimioterapia do câncer.

[6] Você deve ter percebido que muitos fármacos anticâncer são tóxicos. Um médico disse que, "para ser um oncologista, deve-se odiar o câncer mais do que se ama a vida".

[7] Foi a visão clínica de Alfred Goodman e Louis Gilman que levou ao teste da mustina (que se tornou a primeira substância anticâncer eficaz), uma versão modificada e estável de "gás mostarda", para tratar linfomas. Eles também escreveram o que viria a se tornar um famoso livro de farmacologia.

[8] Já havia sido descoberto de forma inesperada, enquanto usado como sedativo, que a talidomida causa diminuição das tumefações cutâneas da hanseníase (ver Capítulo 52), estando aprovada para essa indicação bem como para o mieloma.

TÓPICOS ESPECIAIS • SEÇÃO 6

58 Efeitos Nocivos dos Fármacos

CONSIDERA3XES GERAIS

Este capítulo aborda os efeitos nocivos dos fármacos, tanto no contexto de uso terapêutico – as chamadas reações adversas medicamentosas – quanto na superdosagem deliberada ou acidental. Estamos preocupados aqui com os efeitos adversos graves, por vezes ameaçadores da vida ou irreversíveis, algo bem diferente dos efeitos adversos menores que praticamente todos os fármacos produzem, como descrito ao longo do livro. Considera-se a classificação das reações adversas, seguida pelos aspectos tóxicos do fármaco: testes de toxicidade no desenvolvimento dos fármacos, mecanismos gerais de lesão e de morte celular induzidos por toxinas, mutagênese e carcinogênese, teratogênese e reações alérgicas.

INTRODU3ГO

É de Paracelso, alquimista do século XVI, o crédito pelo aforismo de que todos os fármacos são venenosos: "(…) a dosagem faz com que seja veneno ou remédio." Atualmente, os efeitos tóxicos dos fármacos continuam a ser clinicamente relevantes no contexto da superdosagem (o autoenvenenamento corresponde a aproximadamente 10% dos casos de atendimento de emergência no Reino Unido; em contraste, o envenenamento homicida é extremamente raro). Alguns indivíduos suscetíveis podem experimentar toxicidade associada à dosagem, inclusive na dosagem terapêutica, e

algumas dessas suscetibilidades são determinadas pela genética. Existe agora uma ampla gama de testes genéticos para identificação e predição do risco de indivíduos suscetíveis, embora relativamente poucos destes testes sejam usados por rotina na prática clínica atual (ver Capítulo 12).

Testes rigorosos em animais (p. 740), incluindo testes de carcinogenicidade, teratogenicidade e de toxicidade órgão-específica, estão sendo realizados com os novos fármacos em potencial durante seu desenvolvimento (ver Capítulo 60), o que, em muitos casos, leva ao abandono do composto antes de seu teste em seres humanos. Esses estudos de toxicidade integram um conjunto de informações, rotineiramente submetido às agências reguladoras pela indústria farmacêutica quando procura aprovar a comercialização de um novo fármaco. Apesar disso, efeitos nocivos são muitas vezes encontrados após a comercialização de um fármaco para uso humano, devido à emergência de efeitos adversos não detectados em animais. Em geral, esses danos são referidos como “reações adversas aos fármacos” (RAF) e representam motivo de grande preocupação pelas autoridades reguladoras dos medicamentos, as quais são encarregadas de zelar pela segurança, bem como pela eficácia dos fármacos. Eventos imprevisíveis são particularmente preocupantes. Algumas RAF são previsíveis como consequência do principal efeito farmacológico do fármaco e são relativa e facilmente reconhecidas, mas algumas (p. ex., reações imunológicas) são imprevisíveis e, por vezes, até mesmo graves, podendo ocorrer apenas em alguns pacientes.

As RAF clinicamente importantes são comuns, dispendiosas e, com frequência, evitáveis (Pirmohamed *et al.*, 2004).[1] Qualquer órgão pode ser o alvo principal, e vários sistemas orgânicos podem estar simultaneamente envolvidos. Às vezes, o tempo de duração de um efeito adverso acompanha a administração e a descontinuação do fármaco, mas, em outros casos, esse efeito ocorre apenas com o uso prolongado (p. ex., *osteoporose* no decorrer de terapia com doses elevadas de glicocorticoides [ver Capítulo 34], ou *discinesia tardia*, durante o uso contínuo de antipsicóticos [ver Capítulo 47]). Alguns efeitos adversos ocorrem ao término do tratamento, em alguns poucos dias (p. ex., taquicardia na interrupção brusca de um bloqueador de receptor β-adrenérgico) ou após certo período, surgindo meses ou anos após o término do tratamento, como, por exemplo, no caso de algumas malignidades secundárias, após quimioterapia bem-sucedida. Em

consequência, evitar, reconhecer e responder à RAF são os aspectos mais importantes e desafiadores na prática clínica. A avaliação do mal provocado por reações adversas inesperadas ou raras após longos períodos de terapia é especialmente problemática. Estimativas precisas do risco são raramente obtidas nessas circunstâncias.

TIPOS DE REA3XES ADVERSAS AOS FБRMACOS

Os efeitos nocivos dos fármacos podem ou não estar relacionados aos respectivos mecanismos de ação conhecidos. De qualquer modo, as variações individuais (ver Capítulo 12) representam importante fator na determinação da resposta de um paciente específico e de sua suscetibilidade ao dano. Aronson e Ferner (2003) sugeriram que as RAF fossem descritas de acordo com a **do**se, o **t**empo de duração e a **s**uscetibilidade (DoTS). Fatores de suscetibilidade potenciais como a idade e as condições de comorbidade são, portanto, explicitamente considerados.

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS COM A AЗГO FARMACOLYGICA CONHECIDA DO MEDICAMENTO

Muitos efeitos adversos relacionados às ações farmacológicas conhecidas do medicamento são previsíveis, pelo menos quando tais ações são bem compreendidas. Algumas vezes, esses efeitos são conhecidos como reações adversas do tipo A (“aumentada”) na classificação de Rawlins e Thomson, estando relacionados com a dose e a suscetibilidade individual (Lee, 2005). Muitas dessas reações foram descritas em capítulos anteriores. Por exemplo: ocorre hipotensão postural com antagonistas do receptor α_1-adrenérgico, sangramento com anticoagulantes, sedação com ansiolíticos e assim por diante. Em muitas situações, esse tipo de efeito indesejado é reversível, e o problema pode muitas vezes ser resolvido com o ajuste da dose para obter um equilíbrio mais favorável entre eficácia e segurança. Às vezes, tais efeitos são graves (p. ex., sangramento intracerebral causado por anticoagulantes e coma hipoglicêmico provocado pela insulina) e, em alguns casos, não são facilmente reversíveis, como, por exemplo, a dependência causada por analgésicos opioides (ver Capítulo 50).

Alguns outros efeitos adversos relacionados com a principal ação de um medicamento resultam em eventos discretos, e não em sintomas graves, e pode ser difícil detectá-los. Por exemplo, os fármacos que bloqueiam a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (incluindo “coxibes”, como **rofecoxibe**, **celecoxibe** e **valdecoxibe**, bem como anti-inflamatórios não esteroides [AINE] convencionais) aumentam o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) de forma dose-dependente (ver Capítulo 27). Esse potencial era previsível a partir da capacidade dos fármacos em inibir a biossíntese de prostaciclinas e aumentar a pressão arterial sanguínea, e os estudos preliminares forneceram um sinal para tais problemas. Foi difícil provar esse efeito, e somente quando alguns estudos controlados com placebos foram realizados para outra indicação (na esperança de que inibidores da COX-2 pudessem prevenir câncer de intestino) é que se pôde confirmar, sem sombra de dúvida, a ação pró-trombótica.

EFEITOS ADVERSOS NГO RELACIONADOS COM A AЗГO FARMACOLYGICA CONHECIDA DO MEDICAMENTO

Efeitos adversos não relacionados com a principal ação farmacológica podem ser previsíveis quando um fármaco é tomado em doses excessivas, como, por exemplo, hepatotoxicidade provocada por **paracetamol** (ver adiante), ou zumbido induzido por **ácido acetilsalicílico**, ou, então, quando a suscetibilidade aumenta, como no caso de gravidez, ou por alteração predisponente, tal como a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase ou uma mutação no DNA mitocondrial (ver Capítulo 12).

Reações imprevisíveis, não relacionadas com o efeito principal do fármaco (às vezes designadas como *reações idiossincráticas*, ou tipo B, de Bizarras, segundo a classificação de Rawlins e Thomson), com frequência são iniciadas por um metabólito quimicamente reativo, e não pelo fármaco original. Exemplos desse tipo de RAF, que muitas vezes são de natureza imunológica, incluem dano hepático e renal induzido pelo fármaco, supressão da medula óssea, carcinogênese e desenvolvimento fetal deficiente. Os efeitos adversos imprevisíveis, raros, porém graves, foram mencionados em capítulos anteriores, incluindo anemia aplásica associada ao **cloranfenicol** e anafilaxia com uso de **penicilina**. Em geral, são graves – caso contrário, não seriam reconhecidas –, e sua existência é importante para

se estabelecer a segurança dos fármacos. A natureza imprevisível dessas reações significa que o ajuste do regime terapêutico recomendado (p. ex., utilizando uma dose mais baixa) pode não as prevenir.

O Meyler's Side Effects of Drug é uma fonte abrangente de cobertura detalhada de livros-textos e regularmente atualizada sobre RAF e suas manifestações clínicas (Aronson, 2015).

TOXICIDADE DO FБRMACO

TESTES DE TOXICIDADE

Realizam-se testes de toxicidade em animais com novos fármacos para se identificarem eventuais riscos em potencial antes de estes serem administrados a seres humanos. Isso envolve a aplicação de grande espectro de testes em diferentes espécies, com a administração do fármaco por longos períodos, monitoramento regular de anomalias fisiológicas e bioquímicas e exame detalhado após a morte do animal, ao final dos experimentos, a fim de se detectar qualquer anomalia em geral ou histológica. Testes de toxicidade são realizados com doses bem acima dos limites de ação terapêuticos esperados e estabelecem quais tecidos ou órgãos são possíveis "alvos" de efeitos tóxicos do fármaco. Testes de recuperação são realizados para se estimar se os efeitos tóxicos são reversíveis, e as mudanças irreversíveis, como carcinogênese e neurodegeneração, recebem atenção particular. A premissa básica é que os efeitos tóxicos causados por fármacos sejam semelhantes em seres humanos e em outros animais. Há, contudo, grandes variações interespécies, sobretudo em enzimas que metabolizam fármacos; em consequência, um metabólito tóxico formado em uma espécie pode não ser formado em outra, e, portanto, os testes de toxicidade em animais nem sempre são modelos confiáveis. O **pronetalol**, o primeiro antagonista de receptor β-adrenérgico sintetizado, não foi desenvolvido devido à carcinogênese em camundongos; posteriormente, percebeu-se que a carcinogênese ocorria apenas na linhagem testada – mas, a essa altura, outros β-bloqueadores já estavam em desenvolvimento.

Efeitos tóxicos podem variar de insignificantes a tão graves que impedem o futuro desenvolvimento do composto. Níveis intermediários de toxicidade são mais aceitáveis nos fármacos direcionados a doenças graves (p. ex., AIDS ou cânceres), e quase sempre é difícil tomar decisões quanto a

prosseguir ou não em seu desenvolvimento. Quando o desenvolvimento prossegue, o monitoramento de sua segurança deve ser concentrado no sistema "identificado" como possível alvo de toxicidade por testes em animais.[2] A *segurança* de um fármaco (o oposto da toxicidade) só pode ser estabelecida com o uso em seres humanos.

Tipos de toxicidade de fármacos 

- Os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser:
  - Relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., sangramento com anticoagulantes), podendo ser em geral previstos a partir do conhecimento dos locais-alvo
  - Não relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., lesão hepática com **paracetamol**). Isso pode ser difícil de prever, e por vezes é chamado lesão "fora de alvo", colateral ou do espectador
- Algumas reações adversas que ocorrem com doses terapêuticas normais são inicialmente imprevisíveis, graves e incomuns (p. ex., agranulocitose com o **carbimazol**). Tais reações (designadas como idiossincráticas) são, quase inevitavelmente, detectadas apenas após a utilização difundida de um novo fármaco. Às vezes, é possível desenvolver um teste para excluir indivíduos suscetíveis à exposição do fármaco (p. ex., variantes do DNA mitocondrial/suscetibilidade aumentada à ototoxicidade provocada pelos aminoglicosídios)
- Efeitos adversos não relacionados com a principal ação de um fármaco são quase sempre causados por metabólitos reativos e/ou reações imunológicas.

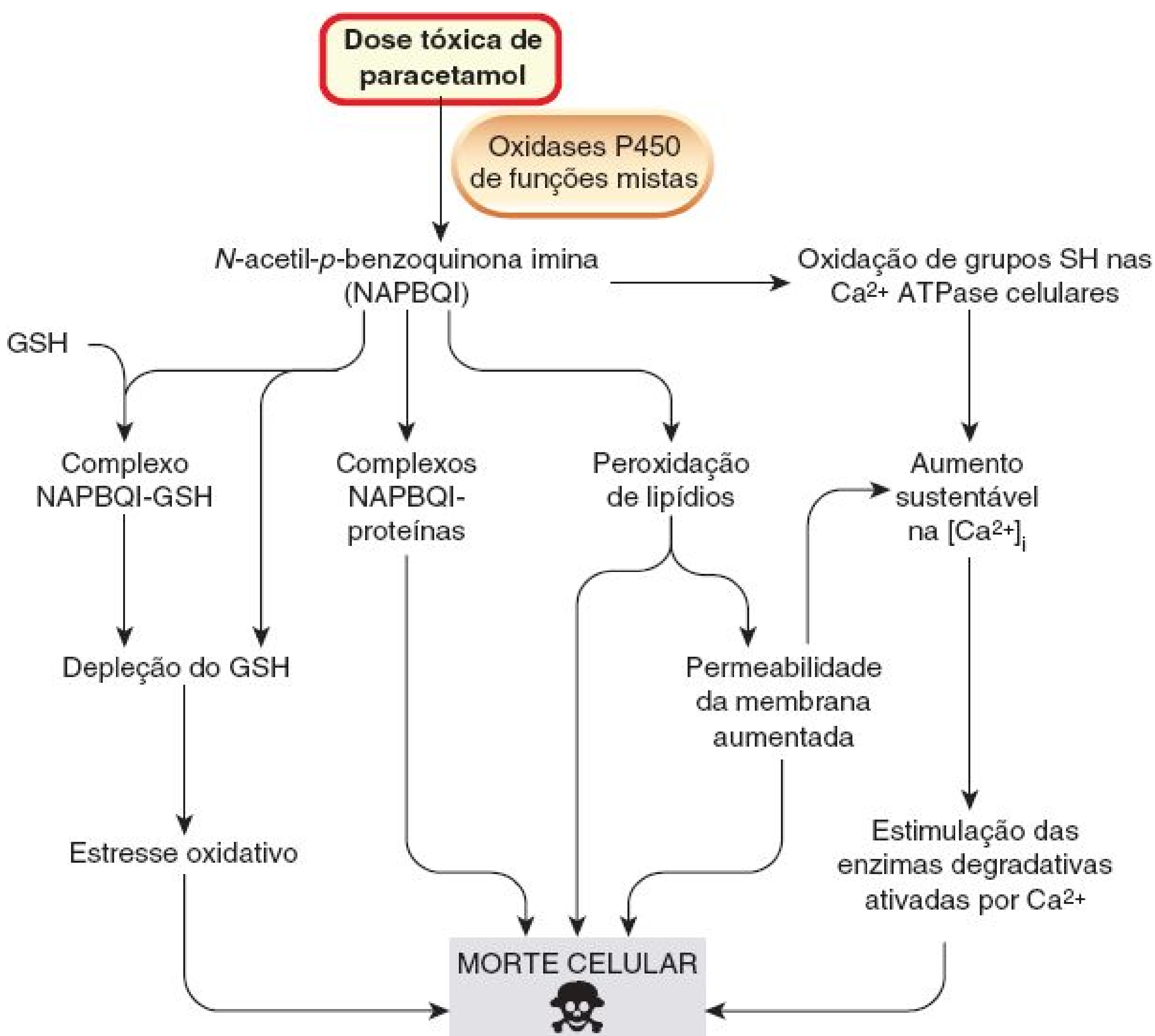


Figura 58.1 **Mecanismos em potencial de morte das células hepáticas resultante do metabolismo do paracetamol em *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI).** *GSH*, glutationa. (Com base em dados de Boobis, A.R. *et al.*, 1989. Trends Pharmacol. Sci. 10, 275-280 e Nelson, S.D., Pearson, P.G., 1990. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30, 169.)

MECANISMOS GERAIS DE LESÃO E MORTE CELULAR INDUZIDAS POR TOXINAS

Concentrações tóxicas de fármacos ou de seus metabólitos podem causar necrose; no entanto, a morte celular programada (apoptose; ver Capítulo 6) é

cada vez mais reconhecida como de igual ou maior importância, sobretudo na toxicidade crônica.

Metabólitos quimicamente reativos podem estabelecer ligações covalentes com moléculas-alvo ou alterá-las por meio de interações não covalentes. O fígado é importantíssimo no metabolismo dos fármacos (ver Capítulo 10), e os hepatócitos são expostos a concentrações elevadas de metabólitos nascentes. Os fármacos e seus metabólitos polares são concentrados no líquido tubular renal à medida que a água é reabsorvida, estando os túbulos renais, portanto, expostos a concentrações mais elevadas que os outros tecidos. Além disso, os mecanismos vasculares renais são críticos na manutenção da filtração glomerular e vulneráveis a fármacos que interfiram no controle da contratilidade arteriolar aferente e eferente. Vários medicamentos hepatotóxicos (p. ex., paracetamol) também são nefrotóxicos. Em consequência, lesões hepáticas ou renais são motivos comuns para o abandono do desenvolvimento de fármacos durante os testes de toxicidade, e os testes de patologia química de lesões hepáticas (em geral, por causa dos níveis de transaminases medidos no plasma ou no soro sanguíneo) e função renal (geralmente pela concentração de creatinina) são rotineiros.

Interaзxes nгo covalentes

▼ Os metabólitos reativos podem estar envolvidos em muitas interações relacionadas, potencialmente citotóxicas e não covalentes, incluindo:

- Peroxidação de lipídios
- Geração de espécies reativas de oxigênio tóxicas
- Reações que causam depleção da glutationa (GSH)
- Modificação de grupos sulfidrila.

■ Peroxidaзгo de lipнdios

▼ A peroxidação de lipídios insaturados pode ser iniciada por metabólitos reativos, bem como por espécies reativas de oxigênio (Figura 58.1). Radicais peróxidos de lipídios ($ROO^{\bullet}$) podem produzir hidroperóxidos de lipídios (ROOH), os quais,

por sua vez, produzem mais radicais peróxidos de lipídios. Essa reação em cadeia – cascata peroxidativa – pode, por fim, afetar muitos dos lipídios de membrana. Mecanismos de defesa, como, por exemplo, GSH peroxidase e vitamina E, protegem contra tais reações. A lesão celular resulta de alterações na permeabilidade da membrana ou de reações de produtos da peroxidação de lipídios com proteínas.

■ Espйcies reativas de oxigкnio

▼ A redução do oxigênio molecular ao ânion superóxido ($O_2^{-\bullet}$) pode ser seguida pela conversão enzimática a peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroperóxido ($HOO^{\bullet}$) e hidroxila ($OH^{\bullet}$), ou a oxigênio reativo isolado. Essas espécies reativas de oxigênio são citotóxicas, tanto diretamente quanto pela peroxidação de lipídios, e importantes na excitotoxicidade e na neurodegeneração (ver Capítulo 41, Figura 41.2).

■ Depleзro da glutationa

▼ O ciclo redutivo do GSH protege a célula do estresse oxidativo. O GSH pode ser depletado pelo acúmulo de produtos oxidativos normais do metabolismo celular ou pela ação de produtos químicos tóxicos. Em geral, é mantido em um par redutivo com seu dissulfeto, GSSG. Espécies oxidativas convertem GSH em GSSG, e o GSH é regenerado pela GSSG redutase dependente de NADPH. Quando o GSH celular diminui para aproximadamente 20 a 30% do normal, a defesa celular contra compostos tóxicos é prejudicada, podendo resultar em morte celular.

■ Modificaзro de grupos sulfidrila

▼ A modificação de grupos sulfidrila pode ser produzida por espécies oxidativas que os alteram de modo reversível, bem como por interações covalentes. Grupamentos sulfidrila livres desempenham um papel decisivo na atividade catalítica de muitas enzimas. Alvos importantes para a modificação da sulfidrila por metabólitos reativos incluem a proteína do citoesqueleto actina, a GSH redutase e as ATPases transportadoras de Ca^{2+} na membrana plasmática e no retículo endoplasmático. Essas mantêm a concentração citoplasmática de Ca^{2+} em aproximadamente 0,1 μmol/ℓ contra a concentração extracelular superior a 1 mmol/ℓ. Ocorre aumento sustentado no Ca^{2+} celular diante da inativação dessas enzimas (ou com o aumento da permeabilidade da membrana; ver anteriormente), e isso compromete a viabilidade da célula. Processos letais que conduzem à morte celular após a sobrecarga aguda de Ca^{2+} incluem a ativação de enzimas degradativas (proteases neutras, fosfolipases, endonucleases) e proteinoquinases, lesão mitocondrial e alterações no citoesqueleto (p. ex., modificação da associação entre actina e proteínas que a ela se ligam).

Intera3xes covalentes

Os alvos para a interação covalente incluem DNA, proteínas/peptídios, lipídios e carboidratos. A ligação covalente ao DNA é o mecanismo básico de produtos químicos mutagênicos; isso é considerado mais adiante. Muitos produtos químicos não mutagênicos também formam ligações covalentes com macromoléculas, mas a relação entre eles e a lesão celular ainda não está completamente compreendida. Por exemplo, o inibidor da colinesterase paroxano (metabólito ativo do inseticida paratião) liga-se à acetilcolinesterase na junção neuromuscular (ver Capítulo 14) e causa necrose do músculo esquelético. Uma toxina de um cogumelo excepcionalmente venenoso, *Amanita phalloides*, liga-se à actina, e outra à RNA-polimerase, interferindo na despolimerização da actina e na síntese proteica, respectivamente.

Mecanismos gerais de lesão e morte celular 

- A lesão/morte celular induzida por fármacos é, em geral, causada por metabólitos reativos deles, envolvendo interações não covalentes e/ou covalentes com moleculas-alvo. A morte celular ocorre muitas vezes por apoptose
- As interações não covalentes incluem:
  – Peroxidação lipídica via reação em cadeia
  – Geração de espécies reativas de oxigênio citotóxicas
  – Depleção da glutationa reduzida
  – Modificação de grupos sulfidrila em enzimas-chave (p. ex., Ca_{2+}-ATPase) e proteínas estruturais
- Interações covalentes, como, por exemplo, a formação de complexo entre um metabólito do **paracetamol** (NAPBQI: *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina) e macromoléculas celulares (ver Figura 58.1). A ligação covalente a uma proteína pode produzir um imunógeno; a ligação ao DNA pode causar carcinogênese e teratogênese.

Hepatotoxicidade

Muitos fármacos terapêuticos provocam lesões no fígado, manifestadas clinicamente como hepatite ou (em casos menos graves) apenas em testes laboratoriais (p. ex., aumento da atividade da aspartato transaminase plasmática, uma enzima liberada por células hepáticas lesionadas). O **paracetamol** e o **halotano** causam hepatotoxicidade pelos mecanismos de lesão celular anteriormente descritos. Diferenças genéticas no metabolismo dos fármacos (ver Capítulo 12) foram consideradas em alguns casos (p. ex., **isoniazida** e **fenitoína**). Anomalias leves da função hepática induzidas por fármacos não são incomuns, mas o mecanismo de lesão do fígado é quase sempre incerto (p. ex., *estatina*; ver Capítulo 24). Nem sempre é necessário descontinuar um fármaco quando ocorrem tais anomalias laboratoriais

brandas, mas o aparecimento de cirrose como resultado do tratamento a longo prazo com baixas doses de **metotrexato**, para artrite ou psoríase (ver Capítulos 27 e 28), implica maior precaução. A hepatotoxicidade de um tipo diferente, denominada icterícia obstrutiva reversível, ocorre com **clorpromazina** (ver Capítulo 47) e andrógenos (ver Capítulo 36).

A hepatotoxicidade causada pela superdosagem de **paracetamol** ainda é causa de morte comum após autoenvenenamento. Há uma revisão a respeito no Capítulo 27. A intoxicação por paracetamol exemplifica muitos dos mecanismos gerais de dano celular anteriormente descritos. Com doses tóxicas de paracetamol, as enzimas que catalisam as reações de conjugação normais ficam saturadas e, consequentemente, as oxidases de funções mistas convertem o fármaco no metabólito reativo *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). Como explicado no Capítulo 10, a toxicidade do paracetamol está aumentada em pacientes nos quais as enzimas P450 foram induzidas, por exemplo, pelo consumo excessivo e crônico de álcool. A NAPBQI inicia muitas das interações covalentes e não covalentes anteriormente descritas e ilustradas na Figura 58.1. O estresse oxidativo derivado da depleção do GSH é importante por levar à morte celular. A regeneração de GSH a partir de GSSG depende da disponibilidade de cisteína, de modo que sua disponibilidade intracelular pode ser um fator limitante. A *acetilcisteína* ou a *metionina* podem ser substituídas pela cisteína, aumentando a disponibilidade de GSH; são utilizadas no tratamento de pacientes com intoxicação por paracetamol.

A lesão do fígado também pode ser produzida por mecanismos imunológicos (p. 741), que têm sido implicados, particularmente, na hepatite por **halotano** (ver Capítulo 42).

Hepatotoxicidade 

- Os hepatócitos são expostos a metabólitos reativos de fármacos à medida que são formados por enzimas P450
- A lesão ao fígado é produzida por diversos mecanismos de agressão celular; o **paracetamol** exemplifica muitos deles (ver Figura 58.1)
- Alguns fármacos (p. ex., **clorpromazina**, amoxicilina-ácido clavulânico) podem causar icterícia colestática reversível
- Mecanismos imunológicos algumas vezes estão envolvidos (p. ex., **halotano**).

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é uma situação clínica comum: AINE (Tabela 58.1) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estão entre as causas mais frequentes de precipitação da insuficiência renal aguda, em geral causada pelas principais ações farmacológicas desses fármacos. A doença renal crônica, associada à lesão tubular ou papilar renal, pode ser causada por uma variedade de fármacos, incluindo antibióticos aminoglicosídios, fármacos antivirais e lítio. Os fármacos nefrotóxicos são frequentemente bem tolerados em indivíduos saudáveis, mas podem causar insuficiência renal em pessoas idosas ou crianças, ou naqueles com doença renal concomitante.

MUTAGKNESE E AVALIA3ГO DO POTENCIAL GENOTУXICO

A mutagênese induzida por fármacos é importante causa de carcinogênese e teratogênese. O registro dos medicamentos requer avaliação exaustiva de seu potencial genotóxico. Uma vez que não existe um único teste adequado, a abordagem habitual é a realização de uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidade, em geral compreendendo testes para a mutação de genes em bactérias, testes *in vivo* e *in vitro* para a lesão dos cromossomos e testes *in vivo* para a toxicidade reprodutora e carcinogenicidade (ver adiante).

Tabela 58.1 **Efeitos adversos de fármacos anti-inflamatórios não esteroides no rim.**

Causa	Efeitos adversos
Principal ação farmacológica (*i. e.*, inibição da biossíntese de prostaglandina)	Insuficiência renal aguda isquêmica Retenção de sódio (provocando – ou exacerbando – hipertensão e/ou insuficiência cardíaca) Retenção de água Hipoaldosteronismo hiporreninêmico (levando à hiperpotassemia)
Não relacionada com a principal ação farmacológica (nefrite intersticial do tipo alérgico)	Insuficiência renal Proteinúria
Não se sabe se está relacionada ou não com a principal ação farmacológica (nefropatia por analgésicos)	Necrose papilar Insuficiência renal crônica

(Adaptada de Murray e Brater 1993.)

Nefrotoxicidade 

- Células tubulares renais são expostas a elevadas concentrações de fármacos e metabólitos quando a urina é concentrada
- A lesão renal pode causar necrose papilar e/ou tubular
- A inibição da síntese de prostaglandina por AINE provoca vasoconstrição e diminui a taxa de filtração glomerular.

Mecanismos bioqнmicos de mutagкnese

Os agentes químicos causam mutação por meio de modificações covalentes do DNA. Certas mutações resultam em carcinogênese, pois a sequência de DNA afetada codifica uma proteína envolvida na regulação do crescimento. Em geral, é necessário haver mais de uma mutação em uma célula para que se iniciem as mudanças que resultam em malignidade, estando particularmente relacionadas com as mutações em proto-oncogenes (que regulam o crescimento celular) e em genes supressores de tumores (que codificam produtos que inibem a transcrição de oncogenes) (ver Capítulos 6, 12 e 57).

▼ A maioria dos carcinógenos químicos age modificando as bases no DNA, sobretudo a guanina, cujas posições O6 e N7 prontamente combinam-se covalentemente com metabólitos reativos de carcinógenos químicos. A substituição na posição O6 tem maior probabilidade de produzir efeito mutagênico permanente, pois substituições em N7 são, em geral, reparadas com rapidez.

A acessibilidade das bases do DNA ao ataque químico é maior quando o DNA está em processo de replicação (*i. e.*, durante a divisão celular). A probabilidade de lesões genéticas por muitos agentes mutagênicos está, portanto, relacionada com a frequência das divisões celulares. O feto em desenvolvimento mostra-se particularmente suscetível, e os agentes mutagênicos também são potencialmente teratogênicos por esse motivo (p. 739). Isso é igualmente importante no que diz respeito à mutagênese das células germinativas, especialmente em mulheres jovens, pois, em seres humanos, a produção de oócitos primários ocorre por meio de rápida sucessão de divisões mitóticas, logo no início da embriogênese. Cada oócito primário, então, passa por apenas duas divisões posteriores bem mais tardiamente, quando da ovulação. É no início da gravidez, portanto, que as células de linhagem germinativa do embrião feminino em desenvolvimento estão mais suscetíveis às

mutações, sendo essa mutação transmitida à prole concebida muitos anos depois. No homem, a divisão de células germinativas ocorre durante toda a vida, e a sensibilidade a agentes mutagênicos está constantemente presente.

Mutagênese e carcinogenicidade 

- A mutagênese envolve a modificação do DNA
- A mutação de proto-oncogenes ou genes supressores de tumores leva à carcinogênese. Em geral, mais de uma mutação se faz necessária
- Fármacos são causas relativamente incomuns (mas não sem importância) de defeitos congênitos e cânceres.

Carcinogкnese

A alteração do DNA é o primeiro passo na carcinogênese (ver Capítulos 6 e 57). Os compostos carcinógenos podem interagir diretamente com o DNA (carcinógenos genotóxicos), ou agir em estágio mais avançado, aumentando a probabilidade de a mutação resultar em tumor (carcinógenos epigenéticos; Figura 58.2).

Mensuraзгo da mutagenicidade e da carcinogenicidade

Muitos esforços foram realizados no sentido de desenvolver experimentos que detectem a mutagenicidade e a carcinogenicidade. Testes *in vitro* para *mutagenicidade* são utilizados para rastrear um grande número de compostos, mas não são confiáveis como preditores de carcinogenicidade. Testes para carcinogenicidade realizados em animais não castrados e não modificados geneticamente são caros e consomem tempo, porém, em geral, são exigidos pelas agências reguladoras antes de o novo fármaco ser licenciado para uso em seres humanos. A principal limitação desse tipo de pesquisa é que existem importantes diferenças entre as espécies, sobretudo

as relacionadas ao metabolismo de compostos estranhos e à formação de produtos reativos.

O *teste de Ames*, amplamente utilizado para mutagenicidade, mede os efeitos das substâncias na taxa de mutação reversa (*i. e.*, reversão de mutante à forma selvagem) em *Salmonella typhimurium*.

▼ A cepa selvagem pode crescer em meio sem a adição de aminoácido, pois é capaz de sintetizar todos os aminoácidos de que precisa. Uma forma mutante do organismo não pode produzir histidina dessa maneira e, portanto, cresce apenas em meio que contenha esse aminoácido. O teste de Ames envolve o crescimento do mutante em meio contendo pequena quantidade de histidina, mais o fármaco a ser testado. Após algumas divisões, a histidina torna-se escassa, e as únicas células que continuam a se dividir são aquelas que retornaram à forma primitiva. A contagem das colônias que se segue à subcultura em placas deficientes em histidina revela a medida da taxa de mutação.

Carcinógenos primários provocam mutações por ação direta no DNA bacteriano, mas muitos carcinógenos têm de ser convertidos em um metabólito ativo (ver Figura 58.2). Portanto, é necessário incluir na cultura enzimas que catalisem essa conversão. Em geral, emprega-se um extrato de fígado de rato tratado com **fenobarbital** para induzir enzimas hepáticas. Há muitas variações com base no mesmo princípio.

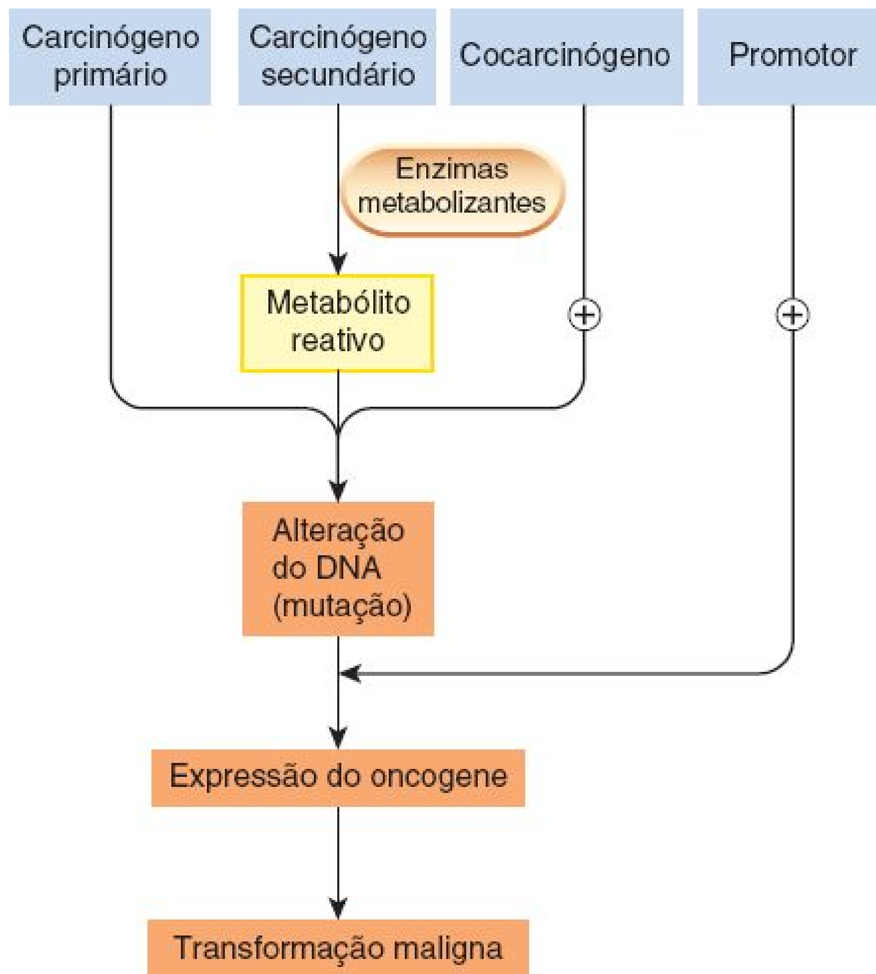


Figura 58.2 **Sequência de eventos em mutagênese e carcinogênese.** Alterações aos padrões de metilação e acetilação do DNA e histonas de uma forma epigenética podem alterar a expressão de genes durante a transcrição, tradução ou até mesmo após tradução, aumentando a probabilidade de formação de carcinoma.

Outros testes *in vitro* a curto prazo para substâncias químicas genotóxicas incluem a mensuração da mutagênese em células de linfoma murino e a busca de aberrações cromossômicas e trocas de cromátides-irmãs em células ovarianas de *hamsters* chineses. No entanto, todos os testes *in vitro* apresentam alguns resultados falso-negativos e falso-positivos.

Testes *in vivo* para carcinogenicidade envolvem a detecção de tumores em grupos de animais de teste. Testes de carcinogenicidade são

inevitavelmente lentos, pois costuma haver latência de meses ou anos antes de os tumores se desenvolverem. Além disso, tumores podem se desenvolver de forma espontânea em animais-controle, e os resultados quase sempre oferecem apenas evidências equivocadas a respeito da carcinogenicidade do fármaco testado, tornando difícil para a indústria e para as agências reguladoras decidirem o posterior desenvolvimento e o possível licenciamento de um produto. Nenhum dos testes descritos até agora pode, de maneira confiável, detectar carcinógenos epigenéticos. Para fazer isso, estão sendo avaliados alguns testes que medem os efeitos das substâncias na formação de tumores, na presença de doses limiares de um agente genotóxico separado.

São conhecidos poucos fármacos terapêuticos utilizados na clínica que aumentem o risco de câncer, sendo os grupos mais importantes aqueles que atuam no DNA, isto é, fármacos citotóxicos e imunossupressores (ver Capítulos 57 e 27, respectivamente) e hormônios sexuais (p. ex., *estrógenos*, ver Capítulo 36).

Teratogκnese e anomalias congκnitas induzidas por f6rmacos

Teratogênese significa produção de malformações estruturais grosseiras durante o desenvolvimento fetal, diferente de outros tipos de lesão fetal induzidos por fármacos, como retardamento do crescimento, displasia (p. ex., bócio associado ao iodo) ou redução assimétrica dos membros resultante de vasoconstrição causada pela **cocaína** (ver Capítulo 50), em um membro que se desenvolveria normalmente.

Carcinógenos 

- Os carcinógenos podem ser:
  - Genotóxicos, ou seja, causando mutações diretamente (carcinógenos primários) ou após a conversão em metabólitos reativos (carcinógenos secundários)
  - Epigenéticos, ou seja, aumentando a possibilidade de um mutágeno causar câncer, embora não sejam, eles mesmos, mutagênicos
- Novos fármacos estão sendo testados para mutagenicidade e carcinogenicidade
- O teste de Ames para mutagenicidade mede a mutação reversa, em meio livre de histidina, de um mutante de *Salmonella typhimurium* (que, ao contrário de sua forma selvagem, não pode crescer sem histidina) na presença de:
  - Substância química a ser testada
  - Um preparado de enzimas microssomais hepáticas para gerar metabólitos reativos
- O crescimento da colônia indica que ocorreu mutagênese. O teste é rápido e barato, mas ocorrem alguns falso-positivos e falso-negativos
- Teste para carcinogenicidade:
  - Envolve a dosagem crônica de grupos de animais
  - É caro e demorado
  - Não existe teste que realmente sirva para carcinógenos epigenéticos.

Outras anomalias congênitas podem estar relacionadas com a função neurocomportamental. Por exemplo, sabe-se, ou suspeita-se, que muitas substâncias psicoativas (ver Capítulo 46) administrados durante a gravidez aumentem o risco de problemas cognitivos e comportamentais nos descendentes. Exemplos de substâncias que afetam o desenvolvimento fetal de forma adversa são mostrados na Tabela 58.2.

A importância da utilização dos raios X e da infecção por rubéola como causas de malformações fetais foi reconhecida no início do século XX, mas

apenas em 1960 é que os fármacos passaram a ser vistos como agentes causadores de teratogênese: a experiência chocante com a **talidomida** levou à reavaliação amplamente difundida quanto ao uso clínico de muitos outros fármacos e à criação de entidades reguladoras de fármacos em muitos países. A maioria dos defeitos congênitos (cerca de 70%) ocorre sem o reconhecimento de qualquer fator causal. Acredita-se que a exposição a fármacos ou a substâncias químicas durante a gestação seja responsável por apenas 1% de todas as malformações fetais. Essas malformações são comuns; portanto, os números absolutos de crianças afetadas são substanciais.

Mecanismo da teratogκnese

A época da lesão teratogênica em relação ao desenvolvimento fetal é crítica na determinação do tipo e da magnitude do dano. O desenvolvimento fetal em mamíferos passa por três fases (Tabela 58.3):

1. Formação do blastocisto.
2. Organogênese.
3. Histogênese e maturação da função.

A divisão celular é o principal processo que ocorre durante a formação do blastocisto. Nessa fase, alguns fármacos podem destruir o embrião pela inibição da divisão celular, mas, em caso de sua sobrevivência, o desenvolvimento subsequente, em geral, não parece ser comprometido. O etanol é uma exceção, pois afeta o desenvolvimento mesmo nesse estágio inicial (ver Capítulo 50).

Tabela 58.2 **Efeitos adversos no desenvolvimento fetal humano relatados para algumas substâncias.**

Agente	Efeito(s)	Risco de anomalia congênita[a]	Ver Capítulo
Talidomida	Focomelia, defeitos cardíacos, atresia intestinal etc.	K	Este capítulo

Varfarina	Nariz em sela; atraso de crescimento; defeitos dos membros, olhos, sistema nervoso central	K	25
Corticosteroides	Fenda palatina e catarata congênita – raro	—	34
Andrógenos	Masculinização em mulheres	—	36
Estrógenos	Atrofia testicular em homens	—	36
Estilbestrol	Adenose vaginal no feto feminino, também câncer vaginal ou colo do útero	+20 anos mais tarde	36
Fenitoína	Fenda labial/palatina, microcefalia, atraso mental	K	46
Valproato	Defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida, anomalias da face)	K	46
Carbamazepina	Atraso do crescimento da cabeça fetal	S	46
Fármacos citotóxicos (especialmente antagonistas do folato)	Hidrocefalia, fenda palatina, defeitos do tubo neural etc.	K	57
Aminoglicosídios	Surdez	—	52
Tetraciclina	Escurecimento de ossos e dentes, esmalte dentário fino, alteração do crescimento do osso	S	52
Etanol	Síndrome fetal alcoólica	K	50
Nicotina	Função neurológica alterada	K	49
Retinoides	Hidrocefalia etc.	K	28
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	Oligo-hidrâmnio, insuficiência renal	K	23

[a]K, sabe-se que tem risco elevado de anomalia congênita (em animais experimentais e/ou seres humanos); S, suspeita-se que cause ou aumente o risco de anomalia congênita (em animais experimentais e/ou seres humanos).

Tabela 58.3 **Natureza dos efeitos dos fármacos no desenvolvimento fetal.**

Estágio	Período de gestação em seres humanos	Principais processos celulares	Afetado por
Formação do blastocisto	0 a 16 dias	Divisão celular	Fármacos citotóxicos, álcool (?)
Organogênese	17 a 60 dias, aproximadamente	Divisão	Teratógenos
		Migração	Teratógenos
		Diferenciação	Teratógenos
		Morte	Teratógenos
Histogênese e maturação funcional	60 dias até o final	Igual ao anterior	Fármacos diversos (p. ex., álcool, nicotina, fármacos antitireoidianos, esteroides)

Os fármacos podem causar malformações grosseiras se administrados durante a organogênese (dias 17 a 60 em seres humanos). A organização estrutural do embrião ocorre em uma sequência bem-definida: olhos e cérebro, esqueleto e membros, coração e vasos maiores, palato e sistema urogenital. O tipo de malformação produzida depende da época de exposição ao teratógeno.

Os mecanismos celulares por meio dos quais as substâncias teratogênicas produzem seus efeitos não são bem compreendidos. Há sobreposição considerável entre mutagenicidade e teratogenicidade. Em uma grande pesquisa, entre 78 compostos, 34 eram tanto teratogênicos quanto

mutagênicos, 19 eram negativos em ambos os testes e 25 (entre eles, a talidomida) eram positivos em um, mas não no outro. A lesão ao DNA é importante, mas não é o único fator. O controle da morfogênese é pouco compreendido; derivados de vitamina A (retinoides) estão envolvidos e representam teratógenos potentes (ver p. 741 e Capítulo 28). Teratógenos conhecidos também incluem muitos fármacos (p. ex., **metotrexato** e **fenitoína**) que não reagem diretamente com o DNA, mas que inibem sua síntese por causa de seu efeito no metabolismo do folato (ver Capítulo 26). A administração de **folato** durante a gravidez reduz a frequência tanto de malformações espontâneas quanto as induzidas por fármacos, sobretudo defeitos do tubo neural.

O feto depende do suprimento adequado de nutrientes durante o estágio final da histogênese e da maturação funcional, e seu desenvolvimento é regulado por vários hormônios. Nesse estágio, malformações estruturais grosseiras não surgem a partir da exposição a mutágenos, mas fármacos que interfiram no suprimento de nutrientes, ou no meio hormonal, podem apresentar efeitos deletérios no crescimento e no desenvolvimento. A exposição de um feto feminino a andrógenos nesse estágio pode causar masculinização. O **estilbestrol** (um estrógeno sintético, agora raramente utilizado, licenciado para tratar câncer de mama ou de próstata) foi comumente administrado às gestantes com história de aborto recorrente durante os anos 1950 (por motivos infundados). Utilizado desse modo, provocou displasia da vagina em crianças do sexo feminino e aumento da incidência de carcinoma da vagina, uma doença maligna rara, praticamente sem incidência de base, em sua prole durante a adolescência e por volta dos 20 anos de idade. A angiotensina II desempenha importante papel nos estágios mais avançados do desenvolvimento fetal e no funcionamento renal do feto, e inibidores da ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina (ver Capítulo 23) causam oligo-hidrâmnio e insuficiência renal se administrados nessa fase da gravidez, além de malformações fetais, se administrados mais cedo.

Teste para teratogenicidade

O desastre com a talidomida mostrou, de maneira dramática, a necessidade de se realizarem testes de rotina para teratogenicidade em novos fármacos

terapêuticos. A detecção de teratogênese induzida por fármacos em seres humanos é um problema particularmente difícil, porque a taxa de malformações "espontâneas" é elevada (3 a 10%, dependendo da definição do significado de malformação) e altamente variável entre diferentes regiões, grupos etários e classes sociais. É necessário realizar estudos em larga escala e a longo termo, sendo os resultados muitas vezes inconclusivos.

▼ Estudos que utilizam células-tronco embrionárias para a avaliação da toxicidade no desenvolvimento têm se mostrado promissores. Métodos *in vitro*, com base na cultura de células, órgãos ou embriões inteiros, não foram, contudo, desenvolvidos até o momento a ponto de predizer satisfatoriamente a teratogênese *in vivo*, e a maioria das agências reguladoras requer a realização de testes de teratogenicidade em roedores e mais uma espécie de não roedores (p. ex., coelho). Fêmeas grávidas recebem variadas doses, em diferentes níveis, no período crítico da organogênese, e os fetos são examinados em busca de anomalias estruturais. No entanto, correlações fracas entre espécies cruzadas significam que testes desse tipo não são confiáveis na predição em seres humanos e, em geral, recomenda-se que novos fármacos não sejam utilizados na gravidez, a menos que se mostrem essenciais.

Alguns teratygenos definidos e prov6veis em seres humanos

Embora se tenha descoberto que muitos fármacos são teratogênicos em graus variados nas experiências realizadas com animais, relativamente poucos são sabidamente teratogênicos em seres humanos (ver Tabela 58.2). Alguns dos mais importantes são discutidos a seguir.

■ Talidomida

Em dosagens terapêuticas, a talidomida é quase única na produção de praticamente 100% de bebês malformados quando administrada nas

primeiras 3 a 6 semanas de gestação. Foi introduzida em 1957, como hipnótico e sedativo, com a característica especial de se mostrar muito menos prejudicial em superdosagens que os barbitúricos, sendo, inclusive, recomendada para uso específico durante a gravidez (com a propaganda de "o hipnótico seguro"). Foi submetida ao teste de toxicidade aguda apenas em ratos, que são resistentes à teratogenicidade da talidomida. A talidomida foi comercializada em larga escala e com sucesso, e a primeira suspeita de sua teratogenicidade surgiu no início de 1961, por meio de relatos de aumento súbito na incidência de focomelia ("membros de foca", ausência do desenvolvimento dos ossos longos dos braços e das pernas), que, até aquele momento, era praticamente desconhecida. Mas, àquela altura, um milhão de comprimidos já estavam sendo vendidos diariamente na Alemanha Ocidental. Relatos de focomelia vieram simultaneamente de Hamburgo e Sidney, estabelecendo-se, então, a conexão com a talidomida.[3] O fármaco foi retirado do mercado no final de 1961, quando a estimativa correspondia a 10 mil bebês nascidos com malformação (a Figura 58.3 ilustra o uso da ligação de dados na detecção de RAF tardia). A investigação epidemiológica mostrou muito claramente a correlação entre o tempo de exposição e o tipo de disfunção produzido (Tabela 58.4). Embora o mecanismo não seja totalmente compreendido, acredita-se que a inibição da formação de vasos sanguíneos (angiogênese) esteja envolvida.

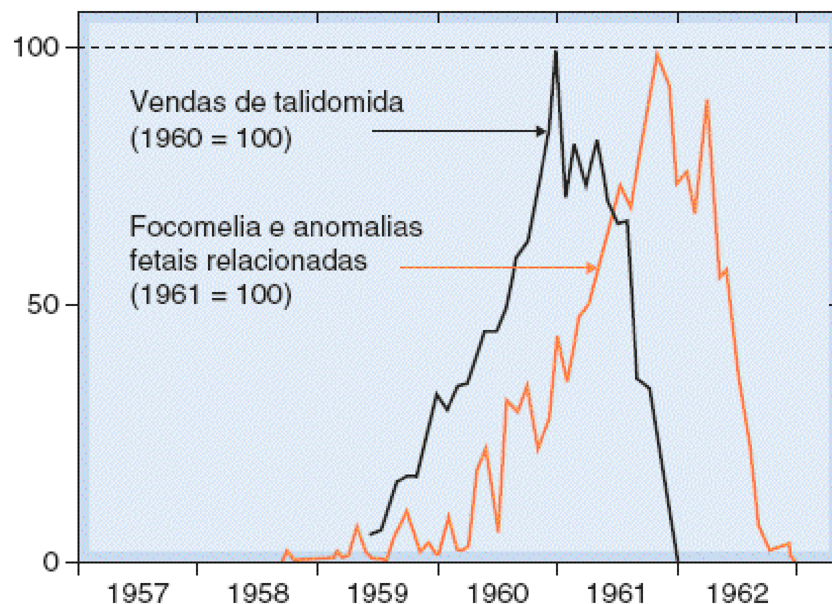


Figura 58.3 **Incidência de maiores anomalias fetais na Europa Ocidental após a introdução e subsequente retirada da talidomida, ligada aos dados de venda dessa substância.**

Tabela 58.4 **Teratogênese da talidomida.**

Dias de gestação	Tipo de deformidade
21 a 22	Malformação das orelhas Defeitos do nervo craniano
24 a 27	Focomelia dos braços
28 a 29	Focomelia dos braços e das pernas
30 a 36	Malformação das mãos Estenose anorretal

■ F6rmacos citotyxicos

Muitos agentes alquilantes (p. ex., **clorambucila** e **ciclofosfamida**) e antimetabólitos (p. ex., **azatioprina** e **mercaptopurina**) causam malformações quando utilizados no início da gravidez, porém, com mais frequência, levam ao aborto (ver Capítulo 57). Antagonistas do folato (p. ex., **metotrexato**) produzem incidência muito maior de grandes malformações, evidentes tanto em nascidos vivos quanto em fetos natimortos.

■ Retinoides

O **etretinato**, um retinoide (*i. e.*, derivativo da vitamina A) com efeitos marcantes na diferenciação da epiderme, é um teratógeno conhecido e causa grande quantidade de anomalias importantes (notadamente deformidades esqueléticas) nos fetos expostos. Dermatologistas utilizam retinoides para tratar doenças de pele, incluindo as graves, como acne e psoríase, comuns em mulheres jovens. O etretinato acumula-se na gordura subcutânea e é eliminado de modo extremamente lento, com quantidades detectáveis

persistentes por muitos meses após a descontinuação da dosagem crônica. Por isso, as mulheres devem evitar a gravidez por pelo menos 2 anos após o tratamento. A **acitretina** é um metabólito ativo do etretinato. É igualmente teratogênica, mas o acúmulo tecidual é menor, e a eliminação pode, portanto, ser mais rápida.

■ Metais pesados

Chumbo, *cádmio* e *mercúrio* causam malformações fetais em seres humanos. A principal evidência vem da *doença de Minamata*, que recebeu esse nome em virtude do lugar no Japão onde ocorreu epidemia na população local, após a ingestão de peixe contaminado com metilmercúrio, que havia sido utilizado como fungicida por agricultores. Isso prejudicou o desenvolvimento cerebral nos fetos expostos, resultando em paralisia cerebral e retardamento mental, frequentemente com microcefalia. O mercúrio, como outros metais pesados, inativa muitas enzimas por meio da formação de ligações covalentes com sulfidrila e outros grupamentos, e acredita-se que seja responsável por essas anomalias do desenvolvimento.

■ Fбrmacos antiepilйpticos (ver Capнtulo 46)

As malformações congênitas estão aumentadas duas a três vezes nos bebês de mães epilépticas, especialmente naquelas tratadas com dois ou mais fármacos antiepilépticos durante o primeiro trimestre e em associação com concentrações plasmáticas acima dos níveis terapêuticos. Muitos fármacos antiepilépticos têm sido implicados, incluindo **fenitoína** (particularmente fenda labial/palatina), **valproato** (defeitos do tubo neural) e **carbamazepina** (espinha bífida e hipospadia, uma malformação da uretra masculina) (ver Capítulo 46). Os riscos relativos atribuíveis a diferentes fármacos antiepilépticos não estão bem-definidos, mas o valproato é considerado particularmente prejudicial (taxa de anomalias congênitas de cerca de 10% em comparação com 2 a 3% na população geral), e está contraindicado em mulheres em idade fértil.

■ Varfarina

A administração de **varfarina** (ver Capítulo 25) no primeiro trimestre está associada à hipoplasia nasal e a várias anomalias do sistema nervoso central,

afetando cerca de 25% dos bebês expostos. No último trimestre, não deve ser usada em virtude do risco de hemorragia intracraniana no bebê durante o parto.

Teratogênese e lesão fetal induzidas por fármacos 

- Teratogênese significa a produção de malformações estruturais grosseiras do feto (p. ex., a ausência dos membros após a **talidomida**). Lesões menos abrangentes podem ser produzidas por muitos fármacos (ver Tabela 58.2). Menos de 1% dos defeitos fetais congênitos é atribuído aos fármacos administrados à mãe
- Malformações grosseiras são produzidas somente quando os teratógenos agem durante a organogênese. Isso ocorre durante os primeiros 3 meses de gravidez, mas após a formação do blastocisto. A lesão fetal induzida por fármacos é rara durante a formação do blastocisto (exceção: síndrome alcoólica fetal) e após os primeiros 3 meses (exceção: inibidores da enzima conversora da angiotensina [ECA] e sartanas)
- Os mecanismos de ação de teratógenos não são claramente compreendidos, embora a lesão ao DNA seja um fator relevante.

REA3XES IMUNOLYGICAS AOS FБRMACOS

Os agentes biológicos (ver Capítulo 5) podem provocar uma resposta imunológica; anticorpos anti-insulina são comuns em pacientes diabéticos, embora raramente provoquem problemas (ver Capítulo 32), mas anticorpos antieritropoetina e antitrombopoetina podem ter consequências graves nos pacientes tratados com esses agentes (ver Capítulo 26). Atualmente, a dosagem de anticorpos do tipo antifármaco é considerada prática comum no desenvolvimento de produtos biológicos. Diferenças aparentemente triviais no processo de produção (p. ex., entre diferentes lotes, ou quando novos produtores fazem cópias de produtos biológicos, após a perda da proteção da

patente – os denominados produtos biossimilares) podem resultar em alterações marcadas na imunogenicidade.

Reações alérgicas de vários tipos constituem uma forma comum de reações adversas aos fármacos. Fármacos com baixo peso molecular não são, por si sós, imunogênicos. No entanto, um fármaco, ou seu metabólito, pode atuar como *hapteno* ao interagir com proteínas, formando conjugados imunogênicos estáveis (ver Capítulo 7). A base imunológica de algumas reações alérgicas a fármacos tem sido bem trabalhada, mas, muitas vezes, é inferida pelas características clínicas da reação, faltando a evidência direta do mecanismo imunológico. A existência de uma reação alérgica é sugerida pelo atraso no seu início ou ocorrência apenas após exposição repetida ao fármaco. As reações alérgicas, em geral, não estão relacionadas com a ação principal do fármaco, ocorrendo conforme as síndromes associadas aos tipos I, II, III e IV da classificação de Gell e Coombs (ver adiante e Capítulo 7)

A incidência geral de reações alérgicas aos fármacos é relatada de forma variada, na faixa de 2 a 25%. A maioria delas consiste em pequenas erupções cutâneas. Reações graves (p. ex., anafilaxia, hemólise e depressão da medula óssea) são raras. As penicilinas – causa mais comum de anafilaxia induzida por fármacos – produzem essa resposta em cerca de 1 em cada 50 mil pacientes expostos. Erupções cutâneas podem ser graves, e fatalidades ocorrem com a síndrome de Stevens-Johnson (provocada, por exemplo, por sulfonamidas) e com necrólise epidérmica tóxica (NET, que pode ser causada, por exemplo, por **alopurinol**). A associação entre NET induzida por **carbamazepina** e o gene para um antígeno leucocitário humano (HLA), em particular o *HLAB*1502*, em indivíduos com descendência asiática é mencionada no Capítulo 12. A suscetibilidade a erupções (*rashes*) graves em resposta ao **abacavir** está intimamente relacionada com a variante *HLAB*5701*, e isso compõe a base para um teste genômico clinicamente útil (ver Capítulo 12).

MECANISMOS IMUNOLYGICOS

A formação de um conjugado imunogênico entre uma pequena molécula e uma proteína endógena requer uma ligação covalente. Na maioria dos casos, metabólitos reativos, e não o fármaco em si, são os responsáveis. Tais metabólitos reativos podem ser produzidos durante a oxidação do fármaco

ou por fotoativação na pele. Também podem ser produzidos pela ação de metabólitos tóxicos de oxigênio gerados por leucócitos ativados. Raramente (p. ex., no lúpus eritematoso induzido por fármacos), a parte reativa interage para formar um imunógeno com componentes nucleares (DNA, histona), em vez de proteínas. A conjugação com uma macromolécula é, em geral, essencial, embora a penicilina seja uma exceção, pois pode formar polímeros suficientemente grandes em solução para provocar reação anafilática em indivíduos sensibilizados, mesmo sem a conjugação com uma proteína, embora conjugados de penicilina e seus metabólitos com proteínas também possam agir como imunógenos.

TIPOS CLÍNICOS DE RESPOSTAS ALÉRGICAS AOS FÁRMACOS

As reações de hipersensibilidade dos tipos I, II e III (ver Capítulo 7) são mediadas por anticorpos, enquanto a do tipo IV é mediada por células. As reações adversas aos fármacos envolvem tanto reações mediadas por anticorpos quanto por células. As manifestações clínicas mais importantes de hipersensibilidade incluem choque anafilático, reações hematológicas e dano alérgico ao fígado, entre outras.

Choque anafilático

O choque anafilático (ver Capítulos 7 e 29) é uma resposta de hipersensibilidade do tipo I. Trata-se de uma reação súbita que põe a vida em risco e resulta da liberação de histamina, leucotrienos e outros mediadores. As principais características incluem erupções de urticária, edema dos tecidos moles, broncoconstrição e hipotensão.

As penicilinas contribuem para cerca de 75% das mortes anafiláticas, o que reflete a frequência de seu uso na prática clínica. Outros fármacos que podem causar anafilaxia incluem enzimas, como **asparaginase** (ver Capítulo 57); anticorpos monoclonais terapêuticos (ver Capítulo 5); hormônios, como **corticotrofina** (ver Capítulo 34); **heparina** (ver Capítulo 25); dextranas; agentes de contraste radiológico; vacinas e outros produtos sorológicos. Pode ocorrer anafilaxia com anestésicos locais (ver Capítulo 44), o antisséptico clorexidina e muitos outros fármacos (às vezes, mais como

consequência de contaminantes, como o látex usado para selar frascos reutilizáveis, ou de corante, ou excipiente, do que pelo fármaco em si). O tratamento em caso de anafilaxia é estudado no Capítulo 29.

Em alguns casos, é possível realizar testes cutâneos para a presença de hipersensibilidade, o que envolve a injeção de pequena dose intradérmica. O paciente que relata ser alérgico a um fármaco, como a penicilina, deve, na realidade, ser alérgico a fungos contaminantes, que eram comuns nas primeiras preparações, mais do que à penicilina em si mesma. A utilização de peniciloilpolilisina como reagente para o teste cutâneo de alergia à penicilina é um importante avanço quanto ao uso da penicilina, pois dispensa a necessidade de conjugar a substância de teste, reduzindo, assim, a probabilidade de falso-negativo. Estão disponíveis outros testes especializados a fim de detectar especificamente a presença de imunoglobulina E no plasma ou de medir a liberação de histamina dos basófilos do paciente, embora não sejam rotineiramente utilizados.

Reaзxes hematolygicas

As reações hematológicas induzidas por fármacos podem ser produzidas pela hipersensibilidade dos tipos II, III ou IV. As reações do tipo II podem afetar todo e qualquer elemento formado do sangue, que pode ser destruído por efeitos tanto nas células sanguíneas circulantes como em suas antecessoras na medula óssea. Essas reações envolvem a ligação do anticorpo a um complexo fármaco-macromolécula na membrana da superfície celular. A reação antígeno-anticorpo ativa o complemento, levando à lise, ou promove a agressão dos linfócitos T-*killer* ou leucócitos fagocíticos (ver Capítulo 7). A *anemia hemolítica* foi mais comumente relatada com sulfonamidas e fármacos relacionados (ver Capítulo 52), e com o fármaco anti-hipertensivo **metildopa** (ver Capítulo 15), o qual ainda é amplamente empregado no tratamento de hipertensão durante a gravidez. Com a metildopa, ocorre hemólise significativa em menos de um 1% dos pacientes, mas o surgimento de anticorpos direcionados contra a superfície dos eritrócitos é detectável em 15% pelo teste de Coombs. Os anticorpos são direcionados contra os antígenos Rh, mas não se sabe como a metildopa produz esse efeito.

A *agranulocitose* (total ausência de neutrófilos circulantes) induzida por fármacos é, em geral, observada entre 2 e 12 semanas após o início do tratamento, mas pode surgir de maneira repentina. Com frequência, surgem úlceras na boca, inflamação grave na garganta ou outra infecção. O soro do paciente lisa os leucócitos de outros indivíduos, e anticorpos antileucocitários circulantes podem, em geral, ser imunologicamente detectados. Fármacos associados à agranulocitose incluem AINE, sobretudo **fenilbutazona**; **carbimazol** (ver Capítulo 35); **clozapina** (ver Capítulo 47); e **sulfonamidas**, além dos fármacos relacionados (p. ex., *tiazidas* e *sulfonilureias*). A agranulocitose é rara, porém coloca a vida em risco. Depois que se interrompe a agressão com o fármaco, a recuperação é quase sempre lenta ou ausente. A destruição de leucócitos mediada por anticorpos pode ser diferenciada do efeito direto de fármacos citotóxicos (ver Capítulo 56), que causam granulocitopenia, rápida no início e previsivelmente reversível e relacionada com a dosagem.

A *trombocitopenia* (redução no número de plaquetas) pode ser causada por reações do tipo II a **quinina** (ver Capítulo 55), **heparina** (ver Capítulo 25) e diuréticos tiazídicos (ver Capítulo 30).

Alguns fármacos (sobretudo o **cloranfenicol**) podem suprimir todas as três linhagens de células hematopoéticas, dando origem à *anemia aplásica* (anemia com agranulocitose e trombocitopenia associadas).

A distinção entre as reações de hipersensibilidade dos tipos III e IV como causa de reações hematológicas não é clara, e ambos os mecanismos podem estar envolvidos.

Lesro hepбtica alйrgica

A maioria das lesões hepáticas alérgicas induzidas por fármacos resulta de efeitos tóxicos diretos ou de seus metabólitos, como já descrito aqui. No entanto, algumas vezes, reações de hipersensibilidade estão envolvidas, sendo um exemplo particular a necrose hepática induzida por **halotano** (ver Capítulo 42). O *trifluoracetilcloreto*, o metabólito reativo do halotano, liga-se a uma macromolécula para formar um imunógeno. A maioria dos pacientes com lesão hepática induzida pelo halotano contém anticorpos que reagem com conjugados halotano-transportadores. Os antígenos halotano-proteínas podem ser expressos na superfície dos hepatócitos. A destruição

das células ocorre por meio de reações de hipersensibilidade do tipo II, envolvendo células T-*killer*, e reações do tipo III também podem contribuir.

Outras reaзxes de hi persensibilidade

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade do tipo IV são diversas, variando de pequenas erupções cutâneas a doenças autoimunes generalizadas. Essas reações podem vir acompanhadas de febre. Erupções cutâneas podem ser mediadas por anticorpos, mas, em geral, são mediadas por células. Elas variam desde erupções brandas até esfoliação fatal. A síndrome de Stevens-Johnson é uma erupção muito grave e generalizada que se estende para o trato alimentar e traz mortalidade apreciável. Em alguns casos, as lesões são fotossensíveis, provavelmente porque a luz ultravioleta converte o fármaco em produtos reativos.

▼ Alguns fármacos (sobretudo hidralazina e procainamida) podem produzir uma síndrome autoimune que lembra o lúpus eritematoso sistêmico. Este é um distúrbio multissistêmico em que ocorre lesão imunológica a vários órgãos e tecidos (incluindo articulações, pele, pulmão, sistema nervoso central e rim), causada particularmente – mas não exclusivamente – por reações de hipersensibilidade do tipo III. A enorme gama de anticorpos direcionados contra componentes “próprios” foi chamada de “tempestade autoimune”. Os anticorpos reagem com determinantes compartilhados por muitas moléculas, como, por exemplo, o componente fosfodiéster do DNA, RNA e fosfolipídios. No lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos, o imunógeno pode ser resultado da parte reativa do fármaco interagindo com o material nuclear, sendo comum a lesão às articulações e ao pulmão. Em geral, a condição se resolve quando o tratamento com o fármaco agressor é interrompido.

Reações alérgicas aos fármacos 

- Fármacos ou seus metabólitos reativos podem ligar-se covalentemente a proteínas para formar imunógenos. A **penicilina** (que também forma polímeros imunogênicos) é um exemplo importante
- Reações alérgicas induzidas por fármacos (hipersensibilidade) podem ser mediadas por anticorpos (tipos I, II, III) ou por células (tipo IV). Manifestações clínicas importantes incluem:
  – Choque anafilático (tipo I): muitos fármacos podem causá-lo, e a maioria das mortes é provocada por **penicilina**
  – Reações hematológicas (tipos II, III ou IV): incluem anemia hemolítica (p. ex., **metildopa**), agranulocitose (p. ex., **carbimazol**), trombocitopenia (p. ex., **quinina**) e anemia aplásica (p. ex., **cloranfenicol**)
  – Hepatite (tipos II, III): por exemplo, **halotano**, **fenitoína**
  – Erupções (tipos I, IV): geralmente são brandas, mas podem ameaçar a vida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson)
  – Lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos (principalmente do tipo II): são formados anticorpos contra material nuclear (p. ex., **hidralazina**).

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Reações adversas a fármacos

Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2003. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. Br. Med. J. 327, 1222–1225. (*Descrição de RAF em termos de dose, curso da duração e suscetibilidade*)

Aronson, J.K. (Ed.), 2015. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, sixteenth ed. Elsevier Science.

Lee, A. (Ed.), 2005. Adverse Drug Reactions, second ed. Pharmaceutical Press, London, pp. 12–38. (*Bom texto de referência, que cobre a classificação e as reações adversas de acordo com o sistema de órgãos*)

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al., 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. Br. Med. J. 329, 15–19. (*Uma análise séria, enfatizando a frequência e o custo das reações adversas a fármacos, a maioria das quais evitáveis. Os fármacos mais comumente implicados foram ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos, varfarina; a reação mais comum foi hemorragia gastrintestinal*)

Talbot, J., Aronson, J.K. (Eds.), 2012. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions, sixth ed. Wiley–Blackwell, Oxford. (*Livro de referência inestimável e também de leitura acessível*)

Toxicidade dos fármacos | Aspectos gerais e mecanicistas

Bhogal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M., 2005. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. Trends Biotechnol. 23, 299–307. (*Revisa o valor atual e provavelmente futuro das novas tecnologias em relação ao exame toxicológico*)

Timbrell, J.A., 2009. Principles of Biochemical Toxicity. Informa Healthcare, New York.

Walker, D.K., 2004. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 58, 601–608. (*O perfil farmacocinético é um fator importante na avaliação da segurança durante o desenvolvimento inicial dos fármacos, especialmente em relação a parâmetros de segurança como o prolongamento do intervalo QT, condição em que as concentrações plasmáticas livres são preditivas; já existem procedimentos que permitem essa avaliação com microdoses – discutem-se algumas potenciais limitações*)

Wobus, A.M., Loser, P., 2011. Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. Arch. Toxicol. 85, 79–117. (*Descreve os métodos para a seleção e a diferenciação de células cardíacas e hepáticas a partir de células embrionárias pluripotentes humanas*)

Toxicidade dos fármacos | Carcinogênese, teratogênese

Briggs, G.G., Freeman, R.K., Towers, C.V., Forinash, A.V., 2017. Drugs in Pregnancy and Lactation, eleventh ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Guia de referência inestimável sobre os riscos fetais e neonatais destinado a médicos que cuidam de gestantes*)

Sjöström, H., Nilsson, R., 1972. Thalidomide and the Power of the Drug Companies. Penguin Books, London.

Toxicidade dos fármacos | Envolvimento de órgãos

Murray, M.C., Brater, D.C., 1993. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33, 435–465.

Park, B.K., Kitteringham, N.R., Maggs, J.L., et al., 2005. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 177–202. (*Revisa as evidências de formação de metabólitos reativos a partir de fármacos hepatotóxicos, como paracetamol, tamoxifeno, diclofenaco e troglitazona, e as atuais hipóteses de como esse processo leva à lesão hepática*)

Ritter, J.M., Harding, I., Warren, J.B., 2009. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. Trends Pharmacol. Sci. 30, 503–514.

Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev. 53, 357–380. (*Trata da epidemiologia, da morfologia clínica e dos mecanismos. Avalia o atual conhecimento de quatro tipos de reação farmacológica cutânea: reação imunológica do tipo imediato, reação imunológica do tipo tardio, por fotossensibilidade e reação autoimune. Também revê o papel da infecção viral como fator predisponente*)

Valentin, J.P., 2010. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. Br. J. Pharmacol. 159, 5–11. (*Para mais informações, leia os artigos que completam esta seção temática sobre segurança em QT*)

[1] Das admissões hospitalares no Reino Unido, 6,5% decorrem de RAF, ao custo anual equivalente a R$ 2,54 bilhões. Entre eles, os fármacos anticoagulantes foram responsáveis por 50% das RAF, e 2,3% dos pacientes vieram a óbito. A maioria dos eventos era evitável.

[2] O valor do teste de toxicidade é ilustrado pela experiência com **triparanol**, um fármaco redutor do colesterol que foi comercializado nos EUA em 1959. Três anos depois, uma equipe da FDA, atendendo a uma denúncia, fez uma visita surpresa ao fabricante, constatando a falsificação dos dados toxicológicos, que mostravam catarata em ratos e cães. O fármaco foi retirado do mercado, mas os pacientes que o haviam consumido por 1 ano ou mais também desenvolveram catarata. Atualmente, as agências reguladoras exigem que os testes de toxicidade sejam realizados sob um guia prático precisamente definido (Boas Práticas de Laboratório [Good Laboratory Practice]), que incorpora muitas salvaguardas para reduzir o risco de erro ou fraude.

[3] Neuropatia periférica grave, levando à paralisia irreversível e à perda sensorial, foi relatada 1 ano após a introdução do fármaco e, posteriormente, confirmada em vários relatos. A empresa responsável pelo fármaco não foi tão escrupulosa em sua ação a respeito desses relatos (Sjöström e Nilsson, 1972), o que logo foi eclipsado pela descoberta de efeitos teratogênicos, mas o efeito neurotóxico, por si só, foi grave o suficiente para que se tornasse inevitável sua retirada do mercado para uso geral. Atualmente, o uso da talidomida ressurgiu de maneira limitada, com várias aplicações altamente especializadas. Essa substância é prescrita por especialistas (em dermatologia e em infecção pelo HIV, entre outros) em condições restritas e rigorosamente controladas.

59 Bem-estar e Abuso de Substâncias no Esporte

CONSIDERA3XES GERAIS

O termo *bem-estar* denota que a substância é utilizada para fins não medicinais. Trata-se de um grupo diverso que inclui fármacos de uso abusivo, substâncias utilizadas para aumentar o desempenho atlético ou de outro tipo, bem como aquelas administradas para fins estéticos ou por motivos puramente sociais. Muitas substâncias de bem-estar apresentam utilidade dupla, sendo também utilizadas como terapias convencionais para outras indicações. Sua farmacologia é descrita em outras partes deste livro. Neste capítulo, apresentamos um resumo global das substâncias recreativas e discutimos alguns problemas sociais e médico-legais associados com a sua crescente utilização.

As substâncias utilizadas para aumentar o desempenho esportivo, embora sendo oficialmente proibidas, representam uma categoria especial de medicamentos para o bem-estar. Mais uma vez, várias substâncias são usadas para esse fim, incluindo alguns medicamentos estabelecidos. Discutimos problemas específicos relacionados com a sua utilização em esportes competitivos.

O QUE SΓO SUBSTBNCIAS DE BEM-ESTAR?

Esta é uma questão por vezes difícil de responder. Neste livro, são definidas como drogas ou fármacos que são administrados por escolha para fornecer prazer (p. ex., *Cannabis*, álcool, cocaína), para aumentar o desempenho (p.

ex., substâncias nos esportes, substâncias que melhoram a cognição) ou para melhorar a aparência (p. ex., **toxina botulínica**, para ajudar pessoas que não são obesas a emagrecer), em outras palavras, para satisfazer uma aspiração ou um objetivo não relacionado com a saúde, em vez de tratar uma condição clínica. Simplificando, são fármacos administrados por escolha das pessoas que não estão doentes, e um termo melhor pode ser *utilização para o bem-estar*, uma vez que muitos são agentes terapêuticos convencionais. Os exemplos incluem a utilização do anti-hipertensivo **minoxidil** para o tratamento da alopecia. Os anticoncepcionais orais, que claramente se encontram no domínio da medicina, também podem ser considerados como substâncias de "bem-estar". Ainda incluídos nesta categoria estão os suplementos alimentares e outras preparações relacionadas (por vezes referidos como *nutracêuticos*), que são consumidos em decorrência de algum benefício alegado, embora muitas vezes não haja boas evidências de que sejam eficazes.

CLASSIFICA3ΓO DAS SUBSTBNCIAS DE BEM-ESTAR

A categoria bem-estar abrange *utilizações* no estilo de vida de uma ampla variedade de medicamentos e drogas, e abrange a classificação farmacológica utilizada ao longo deste livro. O esquema na Tabela 59.1 tem como base, em grande parte, o trabalho de Gilbert *et al.* (2000) e Young (2003). Abrange substâncias utilizadas para escolhas de bem-estar, com base em precedentes históricos, tais como anticoncepcionais orais e agentes utilizados para manejar *doenças relacionadas com o "estilo de vida"*, como a dependência do tabaco (p. ex., **bupropiona**; ver Capítulo 50). Também inclui substâncias como **cafeína** e **álcool**, que são consumidos em grande escala em todo o mundo, bem como drogas de uso abusivo como a cocaína, e suplementos nutricionais.

Particularmente atual é a utilização de "estimuladores neuronais", como o **modafinila** e o **metilfenidato** (ver Capítulo 49) que, sob algumas circunstâncias, podem melhorar o desempenho intelectual (ver Sahakian e Morein-Zamir, 2007; Sahakian e LaBuzetta, 2015, por exemplo).[1] A utilização de fármacos que melhoram os defeitos cognitivos em condições como demência (ver Capítulo 41), esquizofrenia (ver Capítulo 47) e depressão (ver Capítulo 48) é geralmente vista como desejável, embora os

fármacos atuais sejam apenas marginalmente efetivos. No entanto, é necessário ter atenção a este tema (ver Capítulos 41 e 49)! Estender a utilização de fármacos atuais ou futuros, de modo a fornecer uma vantagem em situações de competição a indivíduos saudáveis, é muito mais controverso. A possibilidade, ainda não realizada, de descobrir fármacos capazes de prolongar a vida, retardando as mudanças funcionais e degenerativas características da velhice, é outro campo social e ético minado.

Para uma discussão completa do aprimoramento humano por meios farmacológicos, ver Buchanan (2011) e Flower (2012).

Com o tempo, os medicamentos podem alternar entre as categorias "bem-estar" e "clínica". Por exemplo, a **cocaína** foi utilizada como uma droga de bem-estar por índios sul-americanos. Os primeiros exploradores comentaram que essa substância "satisfazia a fome, dava força aos cansados e exaustos, fazendo os infelizes esquecerem as tristezas". Originalmente adotada na medicina europeia como anestésico local (ver Capítulo 44), é agora em grande parte devolvida ao estado de droga de bem-estar e, lamentavelmente, é a base de uma indústria internacional de drogas ilícitas multimilionária. *Cannabis* é outro bom exemplo de uma droga que foi considerada (pelo menos no Ocidente) como puramente recreativa, mas agora está (como um extrato de plantas contendo **tetra-hidrocanabinol** e **canabidiol**) licenciada para várias aplicações clínicas (ver Capítulos 20, 43 e 50). Existem muitos outros exemplos (Flower, 2004).

Muitas substâncias de "bem-estar" ou "suplementos esportivos" amplamente utilizados são produtos naturais (p. ex., extratos de *Ginkgo*, melatonina, erva-de-são-joão, extratos de *cinchona*), cuja fabricação e venda não têm sido, historicamente, reguladas.[2] Assim, sua composição é muito variável e sua eficácia e segurança geralmente não foram testadas. Muitas contêm substâncias ativas que, tal como as drogas sintéticas, podem produzir tanto efeitos adversos quanto benéficos.

Tabela 59.1 **Alguns exemplos de drogas e medicamentos de bem-estar (exceto os utilizados no esporte).**

Categoria	Exemplo(s)	Principal utilização	Utilização de "bem-estar"	Capítulo

			clínica	
Medicamentos aprovados para indicações específicas, mas que também têm outros usos de "bem-estar"	Sildenafila[a]	Disfunção erétil	Aprimoramento erétil	36
	Contraceptivos orais	Prevenção da concepção	Prevenção da concepção	36
	Orlistate	Obesidade	Perda de peso	33
	Sibutramina	Agente anorexígeno (retirado do mercado na Europa)	Perda de peso	33
Medicamentos aprovados para indicações específicas que possam também ser utilizados para satisfazer as "escolhas de bem-estar" ou para tratar "doenças de bem-estar"	Minoxidil	Hipertensão	Recrescimento do cabelo	23
	Metilfenidato	TDAH	Melhora do desempenho acadêmico	49
	Modafinila	Tratamento do TDAH	Aprimoramento cognitivo	49
	Opiáceos	Analgesia	Uso "recreativo"	43, 50
Substâncias com apenas uma utilização clínica menor ou inexistente, mas que se enquadram na categoria de bem-estar	Álcool	Nenhum como tal	Componente difundido de bebidas	50
	Toxina botulínica	Alívio do espasmo muscular	Alteração estética	14
	Cafeína	Tratamento da enxaqueca	Componente difundido de bebidas	16, 49

	Cannabis	Manejo de dor crônica, náuseas e, possivelmente, espasmo muscular	Uso "recreativo"	20, 50
Drogas (geralmente ilícitas) que não têm utilidade clínica, mas são utilizadas para satisfazer requisitos de "bem-estar"[b]	Metilenodioximetanfetamina (MDMA, "*ecstasy*")	Nenhum	Uso "recreativo"	49
	Tabaco (nicotina)	Preparações de nicotina para a dependência do tabaco	Uso "recreativo"	50
	Cocaína (algumas formulações)	Anestesia local (em grande parte obsoleta)	Uso "recreativo"	43

[a]Naturalmente, somente em homens. No entanto, em alguns países, a **flibanserina** é utilizada para aumentar o desejo sexual feminino, podendo vir a ser uma nova adição a esta categoria.

[b]Além disso, existem inúmeras preparações à base de plantas e outros produtos naturais, não regulamentados, que são comercializados como promotores de saúde, benéficos para a vida e para muitas doenças, apesar da falta de evidências rigorosas da sua eficácia terapêutica. Exemplos incluem inúmeros preparados vitamínicos, óleos de peixe, melatonina, *Ginseng*, *Echinacea*, *Ginkgo* e muito mais.

TDAH, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade.

(De Flower, 2004, *apud* Gilbert *et al.*, 2000 e Young, 2003.)

SEXO E ABUSO DE SUBSTBNCIAS

Uma miríade de alimentos e produtos naturais tem sido reivindicada como tendo propriedades afrodisíacas, mas a validade de tais alegações permanece em grande parte não substanciada. O aumento da libido pode ser um resultado terapeuticamente útil. Por exemplo, o **pramipexol**, um agonista

dos receptores de dopamina, é por vezes utilizado para contrapor a diminuição da libido provocada pelos fármacos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS). Do ponto de vista do bem-estar, os fármacos associados à atividade sexual são utilizados não só para melhorar o desempenho e/ou prazer, mas também para prevenir consequências negativas, tais como gravidez indesejada e infecção pelo HIV. A Tabela 59.2 fornece um resumo de várias substâncias de bem-estar associada à atividade sexual.

Chemsex – prática sexual frequente com múltiplos parceiros, sob a influência de um conjunto de fármacos psicoativos em sessões que duram várias horas ou dias – tornou-se cada vez mais popular entre alguns homens homossexuais (ver McCall *et al.*, 2015 para uma descrição mais completa). As substâncias mais comumente consumidas incluem **mefedrona**, γ-hidroxibutirato (GHB) e **metanfetamina** (ver Capítulos 39 e 49).

ESPORTE E ABUSO DE SUBSTBNCIAS

A utilização de substâncias para melhorar o desempenho (*doping*) em competições esportivas de elite, tais como os jogos olímpicos, é evidentemente difundida, embora oficialmente proibida. A World Anti-Doping Agency (WADA: http://www.wada-ama.org), que foi estabelecida em parte em resposta a alguns casos de *doping* de alto perfil e mortes induzidas por substâncias entre atletas, publica uma lista anualmente atualizada de substâncias proibidas que não podem ser utilizadas por esportistas dentro ou fora da competição. O teste baseia-se principalmente na análise de amostras de sangue ou urina de acordo com protocolos estritamente definidos. As análises químicas, que dependem principalmente de cromatografia gasosa/espectrometria de massa ou técnicas de imunoensaio, devem ser realizadas por laboratórios aprovados.

Tabela 59.2 **Substâncias associadas à atividade sexual.**

Substância	Função	Notas
Estrógenos e progestógenos (Capítulo 36)	Contracepção	—

Levonorgestrel (Capítulo 36)	Contracepção pós-coito	Pílula do dia seguinte, administrada pelas mulheres para evitar a concepção após a realização de sexo desprotegido
Sildenafila (Capítulos 21 e 36)	Manutenção da ereção	Para melhorar a função sexual masculina
Benzocaína (Capítulo 44)	Atraso da ejaculação	Contida em preservativos para aplicação tópica no pênis
Flibanserina	Aumento do prazer sexual feminino	Ainda não disponível no Reino Unido
Medicamentos antirretrovirais (Capítulo 53)	Tratamento profilático da infecção pelo HIV	Para homens homossexuais após sexo desprotegido
Nitrito de amila	Relaxamento do esfíncter anal	Utilizado, principalmente, por homens homossexuais
Metanfetamina ("*crystal meth*")	Aumento da libido e favorecimento de ereções frequentes e prolongadas	Ocorre com a utilização de doses elevadas Administrada juntamente com mefedrona e GHB no "*chemsex*"

GHB, γ-hidroxibutirato.

Substâncias de bem-estar 

- Designadas de forma mais precisa como de *utilização para o bem-estar*, estas compreendem um grupo de substâncias ilícitas e medicamentos ingeridos principalmente por motivos não médicos
- Inclui a prescrição de fármacos como **sildenafila** e **metilfenidato**, substâncias como **álcool** e **cafeína**, fármacos de uso abusivo e várias preparações nutricionais
- Associam-se a conceitos de "autodiagnóstico" e de "não doença"
- São um setor em crescimento do mercado farmacêutico
- São muitas vezes comunicadas ao consumidor pela internet ou por *marketing* direto.

Apesar de tais precauções, existem muitos casos em que essas regras foram desrespeitadas tanto por atletas individuais quanto, em alguns casos, por equipes inteiras. O ciclista americano Lance Armstrong foi um herói nacional que, tendo superado o câncer testicular, participou no Tour de France e venceu em nada menos que sete ocasiões. As acusações persistentes de uso abusivo de drogas foram duramente negadas até janeiro de 2013, quando Armstrong admitiu ter feito um coquetel de drogas para aumentar o seu desempenho ao longo de muitos anos.[3] Isso levou um comentarista (Sparling, 2013) ao desespero por causa da "farsa do esporte livre de drogas".

Em 2016, a WADA publicou os resultados de uma investigação na Rússia, concluindo a ocorrência de um programa de *doping* de larga escala patrocinado pelo Estado, levando à proibição da participação da equipe russa no Jogos Olímpicos de Verão subsequentes e em outros eventos.

A Tabela 59.3 resume as principais classes de substâncias atualmente proibidas pela WADA. Embora os atletas sejam facilmente persuadidos do potencial de uma ampla variedade de substâncias para aumentar as suas chances de ganhar, a realização de ensaios clínicos controlados de tais alegações é difícil. Em muitos casos, é provável que estes agentes produzam

pouco ou nenhum efeito, embora, naturalmente, melhoras marginais no desempenho (com frequência 1% ou menos), que são difíceis de medir experimentalmente, possam fazer a diferença entre ganhar e perder, e o instinto competitivo dos atletas e de seus treinadores em geral tem mais peso do que a evidência científica.

Segue-se um breve relato de algumas das substâncias mais importantes, utilizadas com frequência. Para uma abordagem mais ampla e completa, ver British Medical Association (2002), Reardon e Creado (2014) e Mottram (2005). Gould (2013) revisou o potencial da utilização da terapia genética na promoção do desempenho atlético. Outro provável pesadelo para os reguladores!

ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Os esteroides anabolizantes (ver Capítulo 36) incluem um grande grupo de compostos com efeitos semelhantes aos da testosterona, incluindo cerca de 50 compostos nomeados na lista proibida. Novos derivados químicos ("esteroides desenhados"), como a **tetra-hidrogestrinona** (THG), são frequentemente desenvolvidos e oferecidos aos atletas de forma ilícita, apresentando um problema contínuo para as autoridades encarregadas de os detectar e identificar. Um outro problema é que algumas dessas substâncias são compostos endógenos ou de seus metabólitos, podendo a sua concentração variar drasticamente por motivos fisiológicos. Tal fato torna difícil provar que uma substância foi administrada de forma ilegal. As técnicas de razão de isótopos, baseadas no fato de que os esteroides endógenos e exógenos apresentam razões ^{12}C:^{13}C um pouco diferentes, podem permitir que os dois sejam distinguidos analiticamente. Uma vez que os esteroides anabolizantes produzem efeitos a longo prazo, sendo normalmente utilizados durante todo o treinamento, e não durante o evento em si, é essencial a realização de testes fora da competição.

Quando administrados em combinação com treinamento e alta ingestão de proteínas, os esteroides anabolizantes aumentam, sem dúvida, a massa e a força muscular. No entanto, provavelmente não aumentam os outros parâmetros do desempenho esportivo. Contudo, apresentam efeitos graves a longo prazo, incluindo infertilidade masculina, masculinização feminina, tumores hepáticos e renais, hipertensão, aumento do risco cardiovascular e

(em adolescentes) maturação esquelética precoce, causando interrupção irreversível do crescimento. Os esteroides anabolizantes produzem uma sensação de bem-estar físico, aumento da competitividade e agressividade, por vezes progredindo mesmo para psicose. A depressão é comum quando as substâncias são interrompidas, às vezes levando a problemas psiquiátricos a longo prazo. Na tentativa de contornar as regras, são cada vez mais usadas outras substâncias que liberam andrógenos – por exemplo, a **gonadotrofina coriônica humana (hCG**, ver Capítulo 36) – ou que modificam a sua ação, como os moduladores do receptor androgênico (ver Capítulo 4).

Tabela 59.3 **Alguns exemplos de substâncias utilizadas no esporte.**

Classe da substância	Exemplo(s)	Efeitos	Detecção	Notas
Agentes anabolizantes	Esteroides androgênicos (testosterona, nandrolona e muitos outros; Capítulo 36)	Maior desenvolvimento muscular, maiores agressividade e competitividade Efeitos adversos graves a longo prazo	Amostras de urina e de sangue	Muitos são hormônios endógenos, sendo necessários níveis significativamente acima do intervalo de normalidade
	Clembuterol (Capítulo 15)	A ação combinada de anabolizantes e dos agonistas nos adrenorreceptores β_2 pode aumentar a força muscular	—	A gonadotrofina coriônica humana é por vezes utilizada para aumentar a secreção de andrógenos
Hormônios e substâncias relacionadas	Eritropoetina (Capítulo 26)	Aumento da formação de eritrócitos e do transporte de oxigênio. O aumento da	A meia-vida plasmática é curta, sendo a detecção difícil	É possível a utilização de outros marcadores plasmáticos, indicando a

	viscosidade do sangue causa hipertensão, bem como risco de acidente vascular encefálico e de ataques coronários Utilizados principalmente em esportes de resistência[a]		administração de eritropoetina
Hormônio do crescimento humano (Capítulo 34)	Aumento da massa magra do corpo e redução da gordura Pode acelerar a recuperação da lesão tecidual. Provoca hipertrofia cardíaca, acromegalia, lesão hepática e aumento do risco de câncer	Análise de sangue	Pode ser difícil distinguir entre o hormônio do crescimento humano endógeno (muito variável) e o exógeno
Insulina (Capítulo 32)	Por vezes utilizada (com glicose para evitar hipoglicemia) para promover a captação de glicose e a produção de energia no músculo	Amostras de plasma	—

		Provavelmente ineficaz no aumento do desempenho		
Agonistas dos adrenorreceptores β_2	Salbutamol e outros (Capítulo 15)	Utilizados por corredores, ciclistas, nadadores etc., para aumentar a captação de oxigênio (por broncodilatação) e melhorar a função cardíaca. Estudos controlados não mostraram melhora no desempenho	Amostras de urina	—
Antagonistas dos adrenorreceptores β	Propranolol etc. (Capítulo 15)	Utilizados para reduzir o tremor e a ansiedade em esportes de "precisão" (p. ex., tiro, ginástica, mergulho)	Amostras de urina	Não são proibidos na maioria dos esportes, nos quais eles realmente prejudicam o desempenho
"Estimulantes" do SNC	Efedrina e derivados; anfetaminas, cocaína, cafeína (Capítulo 49)	Muitos ensaios mostram um leve aumento na força muscular e no desempenho em eventos de não resistência (*sprint*, natação, eventos de campo etc.)	Amostras de urina	Grupo mais amplamente usado, em conjunto com os esteroides anabolizantes
Diuréticos	Tiazidas, furosemida (Capítulo 30)	Usados principalmente para obter rápida	Amostras de urina	—

		perda de peso antes da "pesagem". Também utilizados para "mascarar" a presença de outros agentes na urina por diluição		
Analgésicos narcóticos	Codeína, morfina etc. (Capítulo 43)	Utilizados para mascarar a dor associada a lesões	Amostras de urina	—

[a]O "*doping* sanguíneo" (remoção de 1 a 2 l de sangue muito antes da competição, seguida de retransfusão imediatamente antes do evento) tem um efeito semelhante e é ainda mais difícil de ser detectado. O treinamento em altitude ou em um ambiente hipóxico alcança efeitos semelhantes e não é proibido.

O **clembuterol** é um agonista dos receptores beta-adrenérgicos (ver Capítulo 15). Por meio de um mecanismo de ação desconhecido, produz efeitos anabólicos semelhantes aos dos esteroides androgênicos, com aparentemente menos efeitos adversos. Pode ser detectado na urina, sendo proibido o seu uso no esporte.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO

A utilização do **hormônio do crescimento humano** (hGH; ver Capítulo 34) por atletas ocorreu após a disponibilidade da forma recombinante do hGH, utilizado para tratar disfunções endócrinas. É administrado por injeção, e seus efeitos parecem semelhantes aos dos esteroides anabolizantes. Também foi relatado que o hGH produz uma sensação semelhante de bem-estar, embora sem a agressão ou as alterações secundárias no desenvolvimento sexual e do comportamento. Aumenta a massa corporal magra, reduz a gordura e melhora a capacidade de *sprint*, contudo, seus efeitos em outros aspectos do desempenho atlético não são claros. Alega-se que aumente a taxa de recuperação da lesão tecidual, permitindo rotinas de treinamento mais intensivas. O principal efeito adverso do hGH é o desenvolvimento de

acromegalia, causando crescimento excessivo da mandíbula e espessamento dos dedos (ver Capítulo 34), mas também pode levar a hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia e, possivelmente, também a risco aumentado de câncer.

A detecção da administração de hGH é difícil porque a secreção fisiológica é pulsátil, de modo que as concentrações plasmáticas normais variam amplamente. A meia-vida plasmática é curta (20 a 30 minutos), sendo excretadas quantidades vestigiais na urina. No entanto, o hGH secretado consiste em três isoformas que variam no peso molecular, enquanto o hGH recombinante contém apenas uma. Portanto, a medição das quantidades relativas das isoformas pode ser usada para detectar o material exógeno. O hormônio de crescimento atua, em parte, pela liberação do fator de crescimento semelhante à insulina (**IGF**; do inglês, *insulin-like growth factor*) pelo fígado, sendo esse hormônio em si por vezes usado pelos atletas.

Outro hormônio, **eritropoetina**, que aumenta a produção dos eritrócitos (ver Capítulo 26), é administrado por injeção durante dias ou semanas para aumentar a contagem de eritrócitos e, em consequência, melhorar a capacidade de transporte de O_2 do sangue. O desenvolvimento da eritropoetina recombinante tornou-a amplamente disponível, sendo difícil a detecção do seu uso. Ela acarreta o risco de hipertensão, doença neurológica e trombose.

SUBSTBNCIAS ESTIMULANTES

As principais substâncias deste tipo utilizadas por atletas e proibidas oficialmente são: **efedrina** e **metilefedrina**; várias anfetaminas e substâncias similares, como **fenfluramina** e metilfenidato;[4] cocaína; e uma variedade de outros estimulantes do sistema nervoso central, como a **niquetamida**, o **amifenazol** (já não usado na clínica) e a **estricnina** (ver Capítulo 49). A cafeína também é usada: algumas "bebidas energéticas" comercialmente disponíveis contêm taurina, bem como cafeína. No entanto, a taurina é um agonista dos receptores da glicina e $GABA_A$ extrassinápticos (ver Capítulo 40). Seus efeitos no cérebro são, portanto, provavelmente inibitórios e não estimulatórios. A esse respeito, a taurina pode ser responsável pela baixa energia após o consumo da bebida que é experimentada assim que o efeito estimulante da cafeína cessa.

Em contraste com os esteroides, alguns ensaios demonstraram que as substâncias estimulantes melhoram o desempenho em eventos como *sprint* e, sob condições experimentais, aumentam a força muscular, reduzindo de forma significativa a fadiga muscular. O efeito psicológico dos estimulantes é provavelmente tão importante quanto os seus efeitos fisiológicos. De forma surpreendente, a cafeína parece ser mais eficaz em melhorar o desempenho muscular do que outros estimulantes mais potentes e está entre algumas das poucas substâncias (incluindo a nicotina e o álcool) que não são proibidas.

Várias mortes ocorreram entre atletas que tomaram anfetaminas e substâncias semelhantes à efedrina em eventos de resistência. As principais causas são insuficiência coronariana, associada à hipertensão; hipertermia, associada à vasoconstrição cutânea; e desidratação.

É permitida a utilização de fármacos pelos atletas por motivos clínicos legítimos, sob o esquema "isenções de uso terapêutico". De acordo com esse esquema, que foi introduzido nos anos 1990, um atleta pode usar um medicamento (digamos, glicocorticoides para a asma) se for determinado clinicamente que essa isenção é justificada. Evidentemente, esse sistema pode estar aberto a usos abusivos.

Os incentivos financeiros e quanto à reputação para atletas que fazem uso de substâncias que melhoram o desempenho são excelentes, enquanto a chance de serem descobertos é muito pequena, estimulando a procura por agentes melhores e menos detectáveis. Isso, por sua vez, levanta mais problemas analíticos para os reguladores, que devem elaborar testes de rastreamento para monitorar uma gama crescente de agentes, alguns dos quais difíceis de identificar. A corrida continua à medida que novas drogas "de *design*", *agentes camuflantes* (que tornam a detecção de uma substância específica no sangue ou na urina ainda mais difícil) ou procedimentos são inventados por químicos e médicos engenhosos.

O *doping* é proibido nos esportes profissionais porque constitui uma vantagem injusta para os atletas que "trapaceiam". No entanto, muitos outros fatores são importantes para determinar os motivos que levam um atleta a ter vantagem sobre o outro – por exemplo, a constituição genética – então não existe uma verdadeira "igualdade de condições" para começar. Na verdade, argumenta-se que os atletas devem ter acesso irrestrito às substâncias que melhorem o desempenho, com a condição de estas não prejudicarem a sua

saúde (Savulescu *et al.*, 2004), mas é improvável que essa visão ganhe aceitação pública no futuro próximo.

CONSIDERA3XES FINAIS

O fenômeno das substâncias de bem-estar é um aspecto de um debate mais amplo sobre o que realmente constitui "doença" e até onde a ciência médica deve ir para satisfazer o objetivo do aprimoramento humano, bem como as necessidades e aspirações de indivíduos saudáveis, ou para aliviar o sofrimento e a disfunção humana na ausência de patologia. A discussão dessas questões está além do objetivo deste livro, mas é possível encontrar mais artigos citados no final deste capítulo (Flower, 2004; 2012).

Existem várias razões pelas quais essas substâncias – não importa como decidamos defini-las – geram cada vez mais preocupação. A crescente disponibilidade de fármacos (algumas falsificações) provenientes de "e-farmácias", juntamente com a publicidade direta da indústria farmacêutica ao público, que ocorre em alguns países, garantirá que a demanda seja mantida em aceso. A maioria das vendas ocorre no mundo desenvolvido, e a indústria farmacêutica, sem dúvida, desenvolverá mais agentes de bem-estar para atender a este mercado lucrativo. O poder de *lobby* dos pacientes que defendem medicamentos específicos, independentemente dos potenciais custos ou da utilidade comprovada, gera grandes problemas para os reguladores dos medicamentos e para aqueles que estabelecem prioridades em saúde para os sistemas de saúde financiados pelo Estado.

Abuso de substâncias no esporte 

- Muitas substâncias de diferentes tipos são comumente usados por atletas com o objetivo de melhorar o desempenho na competição
- Os principais tipos utilizados são:
  – Agentes anabolizantes, principalmente esteroides androgênicos e **clembuterol**
  – Hormônios, particularmente **eritropoetina** e **hormônio do crescimento humano**
  – Estimulantes, principalmente derivados de **anfetamina** e **efedrina** e cafeína
  – Antagonistas de adrenorreceptores β, para reduzir a ansiedade e o tremor nos esportes de "precisão"
- Na maioria dos casos, a utilização de substâncias no esporte é oficialmente proibida, dentro ou fora da competição
- A detecção depende principalmente da análise da substância ou dos seus metabólitos em amostras de urina ou de sangue. A detecção do uso abusivo é dificultada no caso de hormônios endógenos como a **eritropoetina**, o **hormônio de crescimento** e a **testosterona**
- Ensaios clínicos controlados mostraram, principalmente, que as substâncias produzem pouca melhora no desempenho esportivo. Os agentes anabolizantes aumentam o peso corporal e o volume muscular, sem aumentar claramente a força. O efeito dos estimulantes é muitas vezes psicológico, e não fisiológico.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Bostrom, N., Sandberg, A., 2009. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. Sci. Eng. Ethics 15, 343–349. (*Discussão interessante sobre o problema complexo que em breve terá de ser enfrentado*)

Flower, R.J., 2004. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. Trends Pharmacol. Sci. 25, 182–185. (*Revisão acessível que se debruça sobre algumas das*

questões levantadas neste capítulo)

Flower, R., 2012. The Osler Lecture 2012: pharmacology 2.0, medicines, drugs and human enhancement. QJM 105, 823–830. (*Discute o "aprimoramento humano" do ponto de vista de um farmacologista. Fácil de ler*)

Gilbert, D., Walley, T., New, B., 2000. Lifestyle medicines. BMJ 321, 1341–1344. (*Revisão curta, mas focada, que trata principalmente das implicações clínicas do fenômeno da "medicina do bem-estar"*)

McCall, H., Adams, N., Mason, D., Willis, J., 2015. What is chemsex and why does it matter? BMJ 351, h5790. (*Breve descrição da utilização de várias drogas em sessões de "chemsex"*)

Sahakian, B., LaBuzetta, J., 2015. Bad Moves: How Decision Making Goes Wrong, and the Ethics of Smart Drugs. OUP Oxford, Oxford. p. 192. (*Um livro muito interessante que trata, de forma extensa, da ética do neuroaprimoramento, usando um modelo de tomada de decisão para ilustrar os seus efeitos. Leitura fascinante*)

Sahakian, B., Morein-Zamir, S., 2007. Professor's little helper. Nature 450, 1157–1159. (*Interessante "comentário" do uso do neuroaprimoramento, especialmente por estudantes, e as questões éticas que tal comportamento levanta. Recomendado*)

Walley, T., 2002. Lifestyle medicines and the elderly. Drugs Aging 19, 163–168. (*Excelente revisão de toda a área e da sua relevância para o tratamento de idosos*)

Young, S.N., 2003. Lifestyle drugs, mood, behaviour and cognition. J. Psychiatry Neurosci. 28, 87–89.

Abuso de substâncias no esporte

British Medical Association, 2002. Drugs in Sport: The Pressure to Perform. BMJ Publications, London. (*Cobertura útil de todo o tópico*)

Buchanan, A., 2011. Better Than Human. The Promise and Perils of Enhancing Ourselves. Oxford University Press Inc., New York. p. 199. (*Livro fascinante, que explora todo o tópico do aprimoramento humano, incluindo as abordagens genéticas e farmacológicas. Recomendado para o leitor mais interessado*)

Gould, D., 2013. Gene doping: gene delivery for Olympic victory. Br. J. Clin. Pharmacol. 76, 292–298. (*Discute o que certamente deve ser o próximo desafio para a WADA: a introdução deliberada nos atletas de genes que poderiam melhorar o desempenho*)

Mottram, D.R. (Ed.), 2005. Drugs in Sport, fourth ed. Routledge, London. (*Descrição abrangente dos aspectos farmacológicos e regulamentares dos medicamentos no esporte, com uma discussão equilibrada de evidências com relação à eficácia e aos riscos*)

Munby, J., 2010. Drugs in sport. Scott. Med. J. 55, 29–30. (*Breve revisão da utilização de drogas no esporte – tanto profissional quanto amador – escrita do ponto de vista*

médico)

Reardon, C.L., Creado, S., 2014. Drug abuse in athletes. Subst. Abuse Rehabil. 5, 95–105. (*Uma boa revisão dos fármacos de uso abusivo nos esportes e notas sobre os principais tipos de agentes usados*)

Sparling, P.B., 2013. The Lance Armstrong saga: a wake-up call for drug reform in sports. Curr. Sports Med. Rep. 12, 53–54. (*Breve comentário sobre o caso de Lance Armstrong*)

Savulescu, J., Foddy, B., Clayton, M., 2004. Why we should allow performance enhancing drugs in sport. Br. J. Sports Med. 38, 666–670. (*Os autores apresentam um argumento convincente para permitir o acesso aos fármacos de melhora do desempenho, mas concentrando-se mais na saúde dos atletas*)

Spedding, M., Spedding, C., 2008. Drugs in sport: a scientist–athlete's perspective: from ambition to neurochemistry. Br. J. Pharmacol. 154, 496–501. (*Revisão muito acessível escrita por dois irmãos, um dos quais é um atleta olímpico e o outro, um farmacologista. Percepções únicas. Altamente recomendado*)

[1] As substâncias destinadas a conferir uma vantagem competitiva no esporte são, evidentemente, consideradas desleais, proibidas e muito ativamente policiadas. Chegará o dia em que a administração de substâncias para melhorar o desempenho em exames acadêmicos se tornará ilegal, com métodos e sanções de vigilância semelhantes? Ver Bostrom e Sandberg (2009) para uma discussão sobre a ética neste campo minado.

[2] Felizmente, isso está mudando. Desde 2014, a United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency tem um Herbal Medicines Advisory Committee designado para cumprir esse papel necessário.

[3] Aparentemente incluindo esteroides, hormônio de crescimento e eritropoetina. Posteriormente, ele foi destituído de todas as suas honras esportivas.

[4] Também utilizado para melhorar o desempenho acadêmico!

60 Descoberta e Desenvolvimento dos Fármacos

CONSIDERA3XES GERAIS

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica nas proximidades do fim do século XIX, a descoberta de um fármaco tornou-se um processo altamente focalizado e gerenciado, deixando de ser realizada por pesquisadores e passando a ser feita por cientistas contratados com esse propósito. A maior parte da terapia e da farmacologia moderna baseia-se em fármacos originados nos laboratórios dessas companhias farmacêuticas, sem que a prática da terapia ou a ciência da farmacologia fossem mais que um pálido fragmento daquilo que se tornaram.

Neste capítulo, descrevemos o desenvolvimento dos principais estágios do processo, especificamente (i) a fase do descobrimento, ou seja, a identificação de um novo composto químico como agente terapêutico potencial; e (ii) a fase de desenvolvimento, durante a qual o composto é testado quanto a segurança e eficácia em uma ou mais situações clínicas e com relação às formulações e às dosagens adequadas. O objetivo é obter o registro por uma ou mais autoridades reguladoras, permitindo que o fármaco seja comercializado legalmente como medicamento para uso humano.

Nossa apresentação é propositadamente curta e superficial, sendo possível encontrar mais detalhes em outras fontes (Hill e Rang, 2013).

ESTБGIOS DE UM PROJETO

A Figura 60.1 mostra, de maneira idealizada, os estágios de um projeto "típico" com o objetivo de produzir um fármaco comercializável que atenda a uma necessidade médica em particular (p. ex., retardar a evolução da doença de Parkinson, da insuficiência cardíaca ou para tratar infecções resistentes aos fármacos).

De maneira ampla, o processo pode ser dividido em três componentes principais:

1. *Descoberta do fármaco*, durante a qual as moléculas candidatas são escolhidas com base nas suas propriedades farmacológicas.
2. *Desenvolvimento pré-clínico*, durante o qual é realizada ampla variação de estudos não humanos (p. ex., teste de toxicidade, análise farmacocinética/farmacodinâmica e formulação).
3. *Desenvolvimento clínico*, durante o qual o composto selecionado é testado em relação à sua eficácia, aos efeitos adversos e perigos potenciais em voluntários e pacientes.

Essas fases não seguem necessariamente essa sucessão estrita, como indicado na Figura 60.1, mas geralmente se superpõem.

FASE DA DESCOBERTA DO FБRMACO

Depois de estabelecida a tarefa de planejar o projeto para descobrir um novo fármaco para tratamento (p. ex., da doença de Parkinson), por onde começar? Presumindo que estejamos procurando por um novo fármaco, em vez de desenvolver uma versão *"me-too"* levemente melhorada de um fármaco já em uso,[1] é necessário, primeiramente, escolher um novo alvo molecular.

Seleзro do alvo

Como discutido no Capítulo 2, os alvos dos fármacos são, com poucas exceções, proteínas funcionais (p. ex., receptores, enzimas, proteínas transportadoras). Embora, no passado, os programas de descoberta de fármacos frequentemente tivessem base, com sucesso, na medida de complexa resposta *in vivo* (tal como evitar convulsões induzidas

experimentalmente, diminuir o açúcar sanguíneo ou suprimir a resposta inflamatória, sem necessidade de identificação prévia de alvo para o fármaco), atualmente é raro, de modo que o primeiro passo é a *identificação do alvo*. Isso frequentemente deriva da inteligência biológica. Sabe-se, por exemplo, que a inibição da enzima conversora da angiotensina diminui a pressão pela supressão da formação de angiotensina II; assim, fez sentido procurar antagonistas do receptor vascular da angiotensina II – daí o sucesso da série "sartana" dos fármacos anti-hipertensivos (ver Capítulo 23). De modo semelhante, o conhecimento de que o câncer de mama é frequentemente sensível ao estrógeno levou ao desenvolvimento dos inibidores da aromatase, como o **anastrozol**, que evita a síntese de estrógeno. Uma sondagem recente de 1.194 medicamentos aprovados pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) (Santos *et al.*, 2017) observou que eles atuaram em um total de 893 alvos, dos quais 667 eram proteínas humanas (compreendendo 549 alvos de fármacos de pequenas moléculas e 146 biofármacos) e os restantes 189 eram alvos de proteínas de patógenos. No entanto, existem muitas outras proteínas, as quais se acredita terem um papel na doença (estimativas vão de poucas centenas a vários milhares: Betz, 2005; http://www.guidetopharmacology.org/lists.jsp), para as quais ainda não há fármacos conhecidos. Muitos destes representam potenciais pontos de partida para a descoberta de fármacos e aguardam exploração terapêutica. A seleção de alvos *atingíveis* e *válidos* é o grande desafio.

A sabedoria biológica convencional, com base em rico conjunto de conhecimento sobre os mecanismos da doença e as vias de sinalização química, juntamente com a informação genômica, é a base sobre a qual novos alvos são constantemente escolhidos. Disciplinas como genômica, bioinformática, proteômica e análise de sistemas vêm desempenhando um papel cada vez maior por meio da revelação de novas proteínas envolvidas na marcação química, novos genes envolvidos na doença e novos modelos de progressão da doença. O pouco espaço impossibilita aqui a discussão sobre esta área que se inicia; os leitores interessados devem recorrer a relatos mais detalhados (Lindsay, 2003; Kramer e Cohen, 2004; Hill e Rang, 2013; Cutler e Voshol, 2015; Kuepfer e Schuppert, 2016).

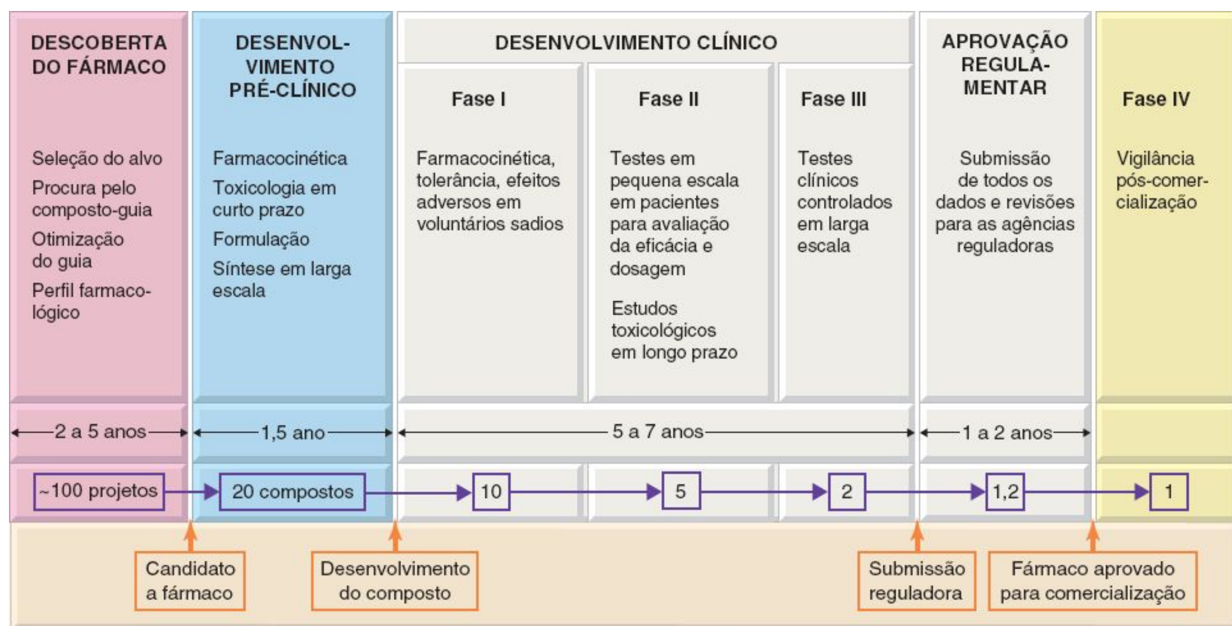


Figura 60.1 Estágios do desenvolvimento de um novo fármaco "típico", ou seja, um composto sintético desenvolvido para uso sistêmico. Apenas as principais atividades executadas em cada estágio são mostradas e os detalhes variam muito com o tipo de fármaco que esteja sendo desenvolvido.

De modo geral, é evidente que, em futuro previsível, há amplo escopo biológico (em termos de novos alvos para os fármacos) para a inovação terapêutica. O que limita a inovação não é a biologia e a farmacologia primária, mas outros fatores como má seleção de alvos ou o surgimento de efeitos adversos não previstos durante o teste clínico, bem como o custo e a complexidade da descoberta de fármacos e o desenvolvimento em relação à economia dos cuidados de saúde e questões regulamentares cada vez mais rigorosas.

Procura pelo composto-guia

Após decidir sobre o alvo bioquímico e avaliar a viabilidade do projeto, o passo seguinte é encontrar os *compostos-guia*. Aqui nos concentramos em compostos principais derivados da química sintética. O desenvolvimento de biofármacos é descrito adiante e no Capítulo 5. Normalmente, o achado principal envolve clonagem e expressão da proteína-alvo – em geral, a forma

humana, visto que a variação da sequência entre as espécies está frequentemente associada a diferenças farmacológicas, sendo essencial que se otimize para a atividade nos seres humanos. Um sistema de ensaio tem que ser desenvolvido possibilitando que a atividade funcional da proteína-alvo seja mensurada. Isso poderia ser um ensaio enzimático livre de células, um ensaio de ligação com base na membrana ou um ensaio de resposta celular. Ele deve ser criado para funcionar automaticamente, se possível com leitura óptica (p. ex., fluorescência ou absorção óptica), e em formato de placa com múltiplos poços (versões com 96, 384, 1.536 ou 3.456 poços estão disponíveis) por motivos de velocidade e economia. Instalações para o ensaio com controle robótico, capazes de testar dezenas de milhares de compostos por dia[2] em vários ensaios paralelos, são agora lugar-comum na indústria farmacêutica e tornaram-se o padrão para o início da maioria dos projetos que visam ao descobrimento de fármacos. Para detalhes de como a tecnologia está se desenvolvendo, ver Hüser (2006).

Para manter esses monstros famintos funcionando, é necessária uma *biblioteca de compostos* muito grande. As grandes companhias geralmente mantêm coleção crescente de 1 milhão ou mais de compostos sintéticos, que serão rotineiramente analisados sempre que um novo ensaio for iniciado. Enquanto, no passado, os compostos eram geralmente sintetizados e purificados um a um, demorando muitas vezes 1 semana ou mais para cada composto, o uso da química combinatória torna possível a produção simultânea de grandes famílias de compostos relacionados. Ao juntar a química de alta velocidade aos sistemas de ensaio de alto porte, o tempo necessário durante a fase inicial para encontrar o composto-guia dos projetos foi reduzido, na maioria dos casos, para alguns meses, o que, no passado, muitas vezes demorava vários anos. Cada vez mais é utilizada a cristalografia de raios X e outras técnicas para proporcionar conhecimento da estrutura tridimensional da proteína-alvo, bem como modelação molecular computacional para identificar possíveis estruturas-guia na biblioteca de compostos, de modo a reduzir o número de substâncias a pesquisar. Os modelos moleculares também podem ser usados para rastrear um grande número de moléculas hipotéticas – ainda não sintetizadas – para fornecer diretrizes para a síntese e triagem de novas famílias de compostos. Refinada desse modo, a pesquisa é frequentemente bem-sucedida em

identificar compostos-guia que apresentam a atividade farmacológica apropriada e são passíveis de modificação química adicional.

Muitas vezes, os "acertos" detectados na avaliação inicial vêm a ser moléculas que apresentam características adversas em um fármaco, tais como peso molecular ou polaridade excessivos ou a presença de grupamentos conhecidos por estarem associados à toxicidade. A "pré-avaliação" computadorizada das bibliotecas de compostos é frequentemente usada para eliminar esses compostos.

Os acertos identificados na análise inicial são usados como base para preparar grupos de homólogos com a química combinatória para estabelecer as características estruturais críticas em relação à ligação seletiva com o alvo. Vários ciclos repetitivos de síntese e de análise costumam ser necessários para identificar um ou mais compostos-guia para o próximo estágio.

■ Produtos naturais como compostos-guia

Historicamente, produtos naturais, derivados principalmente de fungos e de plantas, comprovaram ser fonte frutífera de novos agentes terapêuticos, particularmente no campo dos fármacos anti-infecciosos, anticancerígenos e imunossupressores. Exemplos familiares incluem **penicilina**, **estreptomicina** e muitos outros antibióticos; alcaloides da vinca; **paclitaxel**; **ciclosporina** e **sirolimo** (**rapamicina**). Essas substâncias servem presumivelmente como função protetora específica, tendo evoluído a ponto de reconhecerem com grande precisão as moléculas-alvo vulneráveis em organismos inimigos ou competidores. A superfície desse recurso foi apenas arranhada, e muitas companhias estão ativamente engajadas em gerar e testar bibliotecas de produtos naturais com o propósito de encontrar guias. Os fungos e outros microrganismos são particularmente apropriados para isso, porque são onipresentes, altamente diversificados e fáceis de coletar e cultivar em laboratório. Eles também tiveram muito tempo de evolução para desenvolver um arsenal de substâncias efetivas dirigidas a funções específicas (p. ex., antibacterianos), o que pode, por vezes, ser utilizado como um composto de início na procura do nosso fármaco desejado. No entanto, os compostos obtidos das plantas, dos animais ou dos organismos marinhos são muito mais trabalhosos para se produzir comercialmente. A

sua principal dificuldade para serem compostos-guia é que eles são, frequentemente, moléculas complexas difíceis de sintetizar ou de modificar pela química sintética convencional, de modo que a *otimização do guia* pode ser difícil e a produção comercial, muito dispendiosa.

Otimizaзro do guia

Os compostos-guia encontrados por análise são a base para o próximo estágio – a otimização do guia –, no qual o objetivo é (em geral) aumentar a potência do composto no seu alvo e otimizá-lo com relação a outras características, tais como a seletividade e as propriedades farmacocinéticas. Nessa fase, os testes aplicados incluem uma ampla faixa de ensaios em diferentes sistemas, abrangendo estudos para medir a atividade e o tempo de atividade dos compostos *in vivo* (se possível, em modelos animais simulando os aspectos da situação clínica, ver Capítulo 8) e observando os efeitos adversos nos animais, evidências de genotoxicidade e, em geral, a disponibilidade oral. O objetivo da fase da otimização do guia é identificar um ou mais *fármacos candidatos* adequados para desenvolvimento adicional.

Como mostrado na Figura 60.1, apenas um em cada quatro projetos é bem-sucedido na produção de um fármaco candidato, e isso pode levar até 5 anos. O problema mais comum ocorre quando a otimização do guia se mostra impossível; apesar da química engenhosa e trabalhosa, os compostos-guia, como adolescentes antissociais, recusam-se a abandonar os maus hábitos. Em outros casos, os candidatos principais, embora produzam os efeitos desejados na molécula-alvo e não tenham outros defeitos evidentes, não conseguem produzir os efeitos esperados nos modelos animais da doença, evidenciando que o alvo provavelmente também não seria útil nos humanos. Uma minoria virtuosa de fármacos progride para a fase seguinte, o desenvolvimento pré-clínico.

DESENVOLVIMENTO PRЙ-CLHNICO

O objetivo do desenvolvimento pré-clínico é satisfazer todas as exigências experimentais antes que um novo composto seja considerado pronto para ser

testado pela primeira vez em seres humanos. O trabalho enquadra-se em quatro categorias principais.

1. Testes farmacológicos para analisar se o fármaco não produz quaisquer efeitos agudos obviamente perigosos, tais como constrição brônquica, arritmias cardíacas, alterações da pressão sanguínea e ataxia (falta de movimento muscular coordenado). Isso é denominado *farmacologia de segurança*.
2. Testes toxicológicos preliminares para eliminar a genotoxicidade e determinar a dose não tóxica máxima do fármaco (em geral, administrado diariamente, por 28 dias, e testado em duas espécies). Assim como na análise usual para perda de peso e outras alterações grosseiras, os animais assim tratados são também examinados minuciosamente *post mortem* no final da experiência, com o intuito de procurar evidências histológicas e bioquímicas de lesão tecidual (ver Capítulo 58).
3. Testes farmacocinéticos e farmacodinâmicos (FC/FD),[3] incluindo estudos sobre absorção, metabolismo, distribuição e eliminação (*estudos ADME*) nas espécies animais de laboratório utilizadas para teste toxicológico, bem como para relacionar os efeitos farmacológicos e toxicológicos à concentração plasmática e à exposição ao fármaco.
4. Desenvolvimento químico e farmacêutico para analisar a viabilidade da síntese e da purificação em larga escala, avaliar a estabilidade do composto em várias situações e desenvolver a formulação adequada para os estudos clínicos.

Muito do trabalho do desenvolvimento pré-clínico, especialmente o que se relaciona com os assuntos de segurança, é realizado com um código operacional formal, conhecido com *Boa Prática Laboratorial* (GLP; do inglês, *Good Laboratory Practice*), que cobre aspectos como procedimentos de manutenção dos registros, análise de dados, calibração dos instrumentos e treinamento do pessoal. O objetivo do GLP é eliminar o erro humano tanto

quanto possível e assegurar a confiabilidade dos dados submetidos às autoridades reguladoras; os laboratórios são regularmente monitorados para se observar sua adesão aos padrões GLP. A disciplina estrita ao se trabalhar com este código é geralmente inadequada à pesquisa criativa necessária nos estágios precoces da descoberta de um fármaco; assim, os padrões GLP não são adotados até que os projetos avancem além da fase de descoberta.

Aproximadamente metade dos compostos identificados como candidatos a fármacos falha durante a fase de desenvolvimento pré-clínico; para os restantes, é preparado um relatório detalhado (a "brochura do investigador") para submissão, segundo protocolos específicos de estudo, às entidades reguladoras, tais como a European Medicines Agency (EMA), ou, nos EUA, a FDA, cuja permissão é necessária para se prosseguir com os estudos em seres humanos.[4] Esta não é obtida com facilidade, e a autoridade reguladora pode recusar a permissão ou exigir que se realize algum trabalho adicional antes de conceder a aprovação.

O trabalho de desenvolvimento não clínico continua por todo o período dos ensaios clínicos, quando muito mais dados têm de ser gerados, particularmente em relação à toxicidade em longo prazo e reprodutiva nos animais. A falha de um composto neste estágio é muito dispendiosa, e realizam-se esforços consideráveis, com o intuito de eliminar os compostos potencialmente tóxicos, muito mais precocemente no processo de descoberta do fármaco pelo uso dos métodos *in vitro* ou até mesmo *in silico*.

DESENVOLVIMENTO CLHNICO

O desenvolvimento clínico prossegue ao longo de quatro fases sobrepostas distintas de ensaios clínicos (ver Capítulo 8). Para informação detalhada, ver Friedman *et al.* (2010).

- *Estudos de fase I* são realizados em um grupo pequeno de voluntários (em geral, 20 a 80), frequentemente em jovens saudáveis do sexo masculino, mas por vezes em pacientes; o seu objetivo é procurar por sinais de quaisquer potenciais *efeitos perigosos*; por exemplo, na função cardiovascular,[5] respiratória, hepática ou renal; *tolerância* (o fármaco produz algum sintoma

desagradável; p. ex., cefaleia, náuseas e sonolência?) e *propriedades farmacocinéticas* (o fármaco é bem absorvido? A absorção é afetada pelos alimentos? Qual a curva de concentração plasmática? Existe evidência de acumulação ou de cinética não linear?). Os estudos de fase I podem, ainda, testar efeitos farmacodinâmicos em voluntários, por vezes chamados de estudos "prova de conceito" (p. ex., um novo composto analgésico bloqueia a dor induzida de forma experimental em humanos? Como o efeito desejado varia com a dose?). Da mesma forma que as autoridades reguladoras requerem estudos GLP, os ensaios clínicos têm de ser realizados sob condições igualmente restritas de *Boa Prática Clínica* (GCP; do inglês, *Good Clinical Practice*)

- *Estudos de fase II* são realizados em um grupo de pacientes (em geral 100 a 300), sendo desenhados para determinar os efeitos farmacodinâmicos clinicamente benéficos nos participantes e, se tal for confirmado, para estabelecer o regime de dose a ser utilizado nos estudos definitivos de fase III. Muitas vezes, tais estudos vão abranger distúrbios clínicos distintos (p. ex., depressão, estados de ansiedade e fobias) para identificar as possíveis indicações terapêuticas para o novo composto e a dose necessária. Quando novos alvos terapêuticos estão sendo estudados, apenas após completar esta fase II de ensaios é que a equipe descobre se a sua hipótese inicial estava ou não correta, sendo que a falta do efeito esperado é uma razão frequente de insucesso
- Os *estudos de fase III* são os ensaios clínicos definitivos, aleatórios e duplos-cegos, realizados comumente como ensaios multicêntricos em milhares de pacientes, visando à comparação do novo fármaco com as alternativas ou placebos comumente usados. Esses estudos são extremamente dispendiosos, difíceis de organizar, e costumam levar anos para se completarem,

particularmente se o tratamento tiver como objetivo retardar a progressão de doença crônica. Não é incomum que um fármaco aparentemente muito efetivo nos grupos limitados de pacientes, testado na fase II, pareça bem menos impressionante sob as condições mais rigorosas dos ensaios clínicos de fase III.

▼ Como mencionado anteriormente, a condução do processo deve estar de acordo com um código conhecido como GCP, que cobre cada detalhe do grupo de pacientes, dos métodos de coleta de dados, do registro da informação, da análise estatística e da documentação.[6]

Cada vez mais, na atualidade, é necessária a inclusão de *análise farmacoeconômica* nos estudos de fase III (ver Capítulo 1), de modo que sejam analisados, além dos benefícios clínicos, também os benefícios econômicos do novo tratamento.

No final da fase III, o fármaco será submetido à autoridade reguladora relevante para o licenciamento. O relatório exigido para isso é uma compilação maciça e detalhada dos dados pré-clínicos e clínicos. A avaliação pela autoridade reguladora geralmente demora 1 ano ou mais, e atrasos adicionais frequentemente surgem quando aspectos da submissão devem ser esclarecidos ou se mais dados forem exigidos. Eventualmente, cerca de 2/3 das submissões conseguem aprovação para o mercado. Em geral, apenas 11,5% dos compostos que entram na fase I são eventualmente aprovados (Munos, 2009). O aumento dessa proporção por intermédio de melhor seleção dos compostos no estágio laboratorial é um dos principais desafios para a indústria farmacêutica.

- Os *estudos de fase IV* compreendem o acompanhamento pós-comercialização obrigatório, destinado a detectar quaisquer efeitos adversos raros e em longo prazo que resultem do uso do

fármaco em cenário clínico com muitos milhares de pacientes. Tais eventos podem limitar o uso do fármaco a grupos particulares de pacientes, ou até mesmo levar à sua suspensão.[7]

■ Divulgação e publicação de dados dos ensaios

Recentemente, tem se manifestado preocupação de que os ensaios clínicos que mostram resultados negativos ou inconclusivos têm menos probabilidade de ser publicados do que os que têm resultados positivos, criando, assim, uma impressão mais favorável sobre a eficácia clínica de um novo fármaco do que se todos os ensaios fossem publicados. Para assegurar que todos os dados, bons e ruins, sejam publicados e estejam disponíveis para as entidades reguladoras e os investigadores, é agora mandatório registrar o início de qualquer ensaio em seres humanos e publicar os resultados completos quando o ensaio estiver concluído. A questão difícil sobre requerer todos os ensaios passados de fármacos atualmente registrados está sob discussão. A acessibilidade a dados passados, muitos deles na forma de registros em papel em depósitos empoeirados, e o custo deste exercício, são sérios problemas.

BIOFÁRMACOS

Os “biofármacos”, ou seja, agentes terapêuticos produzidos pela biotecnologia, e não pela química sintética convencional, são discutidos no Capítulo 5. Tais agentes terapêuticos compreendem atualmente cerca de 30% dos novos produtos registrados a cada ano. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento e ao teste dos produtos biofarmacêuticos são, basicamente, os mesmos dos fármacos sintéticos. Na prática, os biofármacos apresentam menos problemas toxicológicos que os fármacos sintéticos,[8] porém mais problemas relacionados com produção, controle de qualidade, imunogenicidade e oferta. Walsh (2003), Revers e Furzcon (2010) cobrem este campo especializado com mais detalhes. Em 2017, os primeiros produtos de terapia gênica (para a esclerose lateral amiotrófica) e terapias com base celular para o câncer avançado (ver Capítulo 57) foram aprovados – um marco significativo.

ASPECTOS COMERCIAIS

A Figura 60.1 mostra o tempo aproximado despendido em um desses projetos e a taxa de atrito (em cada estágio e geral) com base em dados recentes de várias grandes companhias farmacêuticas. As mensagens-chave são (i) que isso é um assunto arriscado, com apenas cerca de um projeto de descoberta de fármacos em 50 e um desenvolvimento de composto em 10 atingindo o objetivo de colocar um novo fármaco no mercado, (ii) que demora muito tempo – em torno de 12 anos, em média, e (iii) que custa muito dinheiro desenvolver um fármaco – estimado em incompreensíveis US$ 4 bilhões por fármaco (Munos, 2009; DiMasi *et al.*, 2016).[9] Em qualquer projeto, o custo sobe rapidamente à medida que o desenvolvimento prossegue, sendo os ensaios clínicos de fase III e os estudos toxicológicos a longo prazo particularmente dispendiosos. O fator tempo é crucial, porque o novo fármaco deve ser patenteado, em geral, no final da fase da descoberta, e o período de exclusividade (20 anos, na maioria dos países), durante os quais a companhia fica livre da competição no mercado, começa nessa data. Depois de 20 anos, a patente expira e outras companhias que não tiveram que arcar com os custos do desenvolvimento estão livres para fabricar e vender o fármaco mais barato, de modo que as receitas da companhia original diminuem rapidamente daí por diante. Muitos fármacos lucrativos chegaram ao fim das suas patentes antes de 2018, aumentando os problemas da indústria. A redução do tempo de desenvolvimento depois da patente é uma importante preocupação para todas as companhias; no entanto, até então, manteve-se teimosamente em torno de 10 anos, parcialmente porque as autoridades regulamentadoras estão exigindo mais dados clínicos antes de concederem a licença. Na prática, apenas um fármaco em três que entram no mercado traz retorno suficiente para cobrir seu custo de desenvolvimento. O sucesso para a companhia depende de este fármaco gerar lucro suficiente para pagar o restante que não foi aprovado.[10]

PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Desde 1990, aproximadamente, o processo de descoberta de fármacos tem estado no meio de substancial revolução metodológica, seguindo-se à rápida ascendência da biologia molecular, genética e informática, entre grandes

expectativas de que isso poderia trazer dividendos marcantes em termos de rapidez, custo e taxa de sucesso. A avaliação em grande escala emergiu indubitavelmente como uma poderosa tecnologia para o encontro do guia; no entanto, de maneira geral, os benefícios não estão ainda esclarecidos: os custos aumentaram progressivamente, a taxa de sucesso não melhorou e os tempos de desenvolvimento não diminuíram.

A Figura 60.2 ilustra a tendência no número de novos fármacos lançados nos principais mercados mundiais, que havia até recentemente diminuído de forma constante, apesar dos custos crescentes e da melhora da tecnologia, causando sérias preocupações à indústria. Houve muita especulação sobre as causas do declínio, sendo a visão otimista que menos fármacos, porém melhores, estavam sendo introduzidos, e que a revolução genômica ainda não havia causado o seu impacto. Esse otimismo pode ser bem fundado, porque, como mostra a Figura 60.2, o número de aprovações tem mostrado uma recuperação encorajadora nos últimos anos.

Se os novos fármacos que estão em desenvolvimento melhorarem a qualidade dos cuidados médicos, existe espaço para otimismo. Nos últimos anos ("pré-revolucionários"), fármacos sintéticos visando a novos alvos (p. ex., os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, estatinas, inibidores da quinase e vários anticorpos monoclonais) têm trazido grandes contribuições para os cuidados dos pacientes. A capacidade das novas tecnologias de criar novos alvos disponíveis para a máquina de descoberta de fármacos está começando a ter um efeito real nos cuidados do paciente. A criatividade permanece elevada, apesar dos custos crescentes e dos lucros em declínio, que constituem um desafio para a indústria farmacêutica.

As tendências incluem o crescente arsenal de produtos biofarmacêuticos. Exemplos de sucesso recentes incluem anticorpos monoclonais como o **trastuzumabe** (um anticorpo dirigido contra o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 – HER2 – que é usado para tratar cânceres da mama que superexpressam esse receptor; ver Capítulo 57) e o **infliximabe** (um anticorpo contra o fator de necrose tumoral para tratar doenças inflamatórias; ver Capítulo 27); muitos fármacos semelhantes já estão disponíveis, e mais são esperados. Outra alteração provável será no uso da genotipagem para "individualizar" tratamentos farmacológicos a fim de reduzir a probabilidade de administrar fármacos a "não respondedores" (ver Evans e Relling, 2004; e Capítulo 12, que resume o estado atual da

“medicina personalizada”). As implicações para a descoberta de fármacos serão profundas, uma vez que a compartimentação (ou *estratificação* como é por vezes conhecida) terapêutica da população de pacientes irá significar que os mercados vão diminuir de tamanho, terminando a dependência dos fármacos “arrasa quarteirão” referidos anteriormente. Ao mesmo tempo, os ensaios clínicos passarão a ser mais complexos (e dispendiosos), pois diferentes grupos genotípicos terão de ser incluídos no desenho do ensaio. A esperança é que a eficácia terapêutica será melhorada, e não que será uma rota para desenvolver fármacos com menor custo e mais rapidez. Contudo, há concordância geral de que o *modus operandi* atual é comercialmente insustentável (Munos, 2009). Os custos e os requisitos regulamentares continuam a aumentar, e a utilização antecipada da genômica para definir subgrupos de pacientes que apresentam tendência para responder a determinados agentes terapêuticos (ver Capítulo 12) significará fragmentação do mercado, à medida que nos afastamos do enfoque “um fármaco que funcione para todos”, que encorajou as companhias farmacêuticas a focalizarem seus esforços na produção de fármacos “arrasa quarteirão”. Será necessário maior número de fármacos direcionados para pequenos grupos de pacientes, embora o custo para desenvolver esse tipo de fármaco e um “arrasa quarteirão” seja o mesmo, assim como o risco de falhar, e em um mercado mais limitado – fatores que exigem preços mais elevados do que no passado.

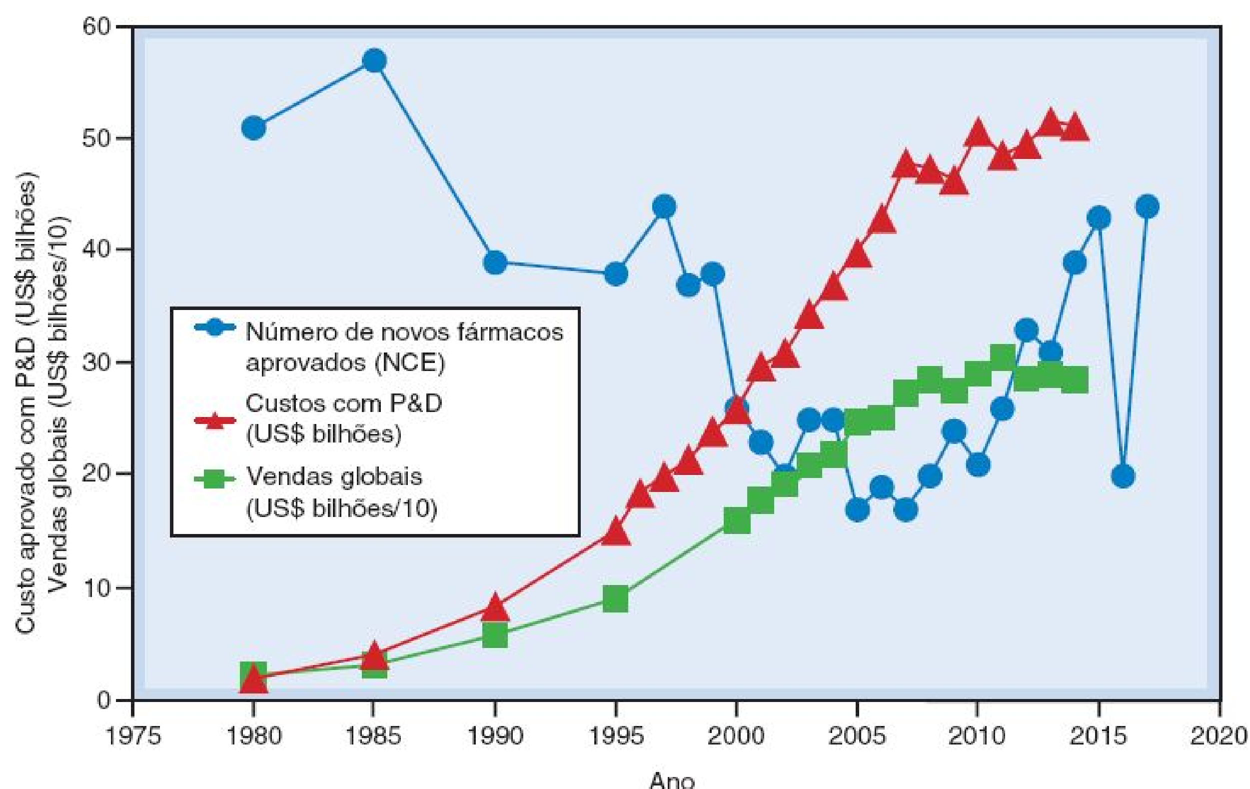


Figura 60.2 **Gasto com pesquisa e desenvolvimento (P&D), vendas e registros de novos fármacos, 1980 a 2017.** Os registros referem-se a novas entidades químicas (incluindo biofármacos e excluindo novas formulações e combinações dos compostos existentes e registrados). O declínio nos registros até 2010 viu, desde então, alguma inversão nos anos mais recentes. (Dados de várias fontes, como Centre for Medicines Research, Pharmaceutical Research and Manufactures Association of America.)

PALAVRA FINAL

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica atraiu muita publicidade negativa, em parte merecidamente, com relação a preço dos fármacos e lucros, não divulgação de dados adversos nos ensaios clínicos, relutância em enfrentar problemas importantes de saúde global, tais como tuberculose e malária, práticas agressivas de mercado e muito mais (Angell, 2004; Goldacre, 2012). É necessário lembrar, no entanto, que, apesar de suas falhas, a indústria foi responsável pela maioria dos avanços terapêuticos nos últimos 50 anos, sem os quais os cuidados médicos teriam efetivamente

permanecido estagnados. A inovação não secou de forma alguma. Nos últimos 5 anos, cerca de 30% dos fármacos recém-aprovados são do tipo “primeiro em sua classe”, o que significa que eles atuam de novas maneiras em alvos moleculares não abordados anteriormente – um amplo escopo para farmacologistas do futuro.

REFERKNCIAS E LEITURA COMPLEMENTAR

Angell, M., 2004. The Truth About the Drug Companies. Random House, New York. (*Um ataque violento dirigido contra as práticas comerciais das companhias farmacêuticas*)

Betz, U.A.K., 2005. How many genomics targets can a portfolio afford? Drug Discov. Today 10, 1057–1063. (*Análise interessante – apesar do título estranho – de abordagens para a identificação de alvos nos programas para a descoberta de fármacos*)

Cutler, P., Voshol, H., 2015. Proteomics in pharmaceutical research and development. Proteomics Clin. Appl. 9, 643–650. (*Relata a história da proteômica e segue o seu desenvolvimento em uma ferramenta útil – ou mesmo essencial – para a descoberta de medicamentos*)

DiMasi, J.A., Grabowski, H.G., Hansen, R.W., 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. J. Health Econ. 47, 20–33.

Evans, W.E., Relling, M.V., 2004. Moving towards individualised medicine with pharmacogenomics. Nature 429, 464–468. (*Bom artigo de revisão que discute a provável influência da farmacogenômica sobre a terapia*)

Friedman, L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L., 2010. Fundamentals of Clinical Trials, fourth ed. Mosby, St Louis. (*Livro clássico*)

Goldacre, B., 2012. Bad Pharma. Fourth Estate, London. (*Uma polêmica sincera, imperfeita em alguns pontos, que expõe as más práticas na indústria*)

Hill, R.G., Rang, H.P. (Eds.), 2013. Drug Discovery and Development, second ed. Elsevier, Amsterdam. (*Livro pequeno que descreve os princípios e as práticas da descoberta e desenvolvimento de fármacos na era moderna*)

Hüser, J. (Ed.), 2006. High Throughput Screening in Drug Discovery, vol. 35. Methods and Principles in Drug Discovery. Wiley–VCH, Weinheim. (*Livro abrangente que cobre todos os aspectos dessa tecnologia*)

Kramer, R., Cohen, D., 2004. Functional genomics to new drug targets. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 965–972. (*Descreve as várias abordagens para a descoberta de novos alvos farmacológicos, começando pelos dados do genoma*)

Kuepfer, L., Schuppert, A., 2016. Systems medicine in pharmaceutical research and development. Methods Mol. Biol. 1386, 87–104. (*Um pouco técnico e*

principalmente de interesse se quiser ir mais a fundo no assunto)

Lindsay, M.A., 2003. Target discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 831–836. (*Discussão bem ponderada do uso de abordagens genômicas para a descoberta de novos alvos farmacológicos; apresenta postura mais realista que muitos outros*)

Munos, B., 2009. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 959–968. (*Resumo informativo do atual status da indústria de descoberta de fármacos, deixando claro que o modus operandi bem-sucedido no passado não é mais sustentável*)

Santos, R., Ursu, O., Gaulton, A., et al., 2017. A comprehensive map of molecular drug targets. Nat. Rev. Drug Discov. 16, 19–34. (*Um estudo muito abrangente de fármacos e seus alvos. Uma mina de dados úteis*)

Revers, L., Furczon, E., 2010. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biologics: biosame or biodifferent? Can. Pharm. J. 143, 184–191.

Walsh, G., 2003. Biopharmaceuticals, second ed. Wiley, Chichester.

(*Livro completo que trata de todos os aspectos da descoberta, do desenvolvimento e dos usos dos biofármacos*)

[1] Muitos fármacos comercializados com sucesso emergiram no passado exatamente desses projetos *me-too*: exemplos são os muitos fármacos bloqueadores dos adrenorreceptores β desenvolvidos na sequência do propranolol e os "triptanos" que se seguiram à introdução de sumatriptana no tratamento da enxaqueca. Melhoras muito sutis (p. ex., na farmacocinética ou efeitos adversos), juntamente com um *marketing* agressivo, provaram muitas vezes serem suficientes. No entanto, as barreiras para o registro estão diminuindo e, por isso, a ênfase desviou-se para o desenvolvimento de fármacos inovadores (de primeira classe) direcionados a novos alvos moleculares.

[2] Testar até 100.000 compostos por dia é possível, e é conhecido como triagem de produção ultra-alta.

[3] A farmacocinética é a forma por meio da qual o organismo altera o fármaco, enquanto a farmacodinâmica é como o fármaco altera o organismo.

[4] As regras que irão governar a autorização de fármacos no Reino Unido "pós-Brexit", quando este deixar a EMA da União Europeia, ainda não foram decididas.

[5] O prolongamento do QT, um sinal de arritmias cardíacas potencialmente perigosas (ver Capítulo 22), é uma causa comum de falha no desenvolvimento inicial, e os reguladores exigem estudos extensos – dispendiosos – para testar esse risco. Atualmente, esses estudos são geralmente realizados em células que expressam o hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*) que produz o canal de potássio K_V11.1. Fármacos que inibem a atividade do canal hERG são rastreados por rotina, uma vez que isso implica efeito adverso de prolongamento do QT fatal.

[6] Códigos semelhantes altamente detalhados precisam ser seguidos nos testes laboratoriais para determinar a segurança (Boa Prática Laboratorial; ver texto) e a manufatura do fármaco (Boa Prática na Manufatura).

[7] Casos recentes importantes incluem: a retirada do rofecoxibe (um inibidor da ciclo-oxigenase 2; ver Capítulo 27) quando se descobriu (em ensaios de fase III para uma nova indicação) que aumentava a frequência de ataques cardíacos; e da cerivastatina (ver Capítulo 24), um fármaco redutor dos níveis de colesterol que se descobriu causar lesão muscular grave em alguns pacientes.

[8] A grande toxicidade observada em voluntários humanos, em 2006, na fase I de testes do anticorpo monoclonal TGN 1412 (ver Capítulo 5) mostrou que isso não era confiável e levou à restrição substancial dos padrões (e redução temporária do desenvolvimento dos biofármacos).

[9] Essas estimativas de custo têm sido bastante questionadas pelos comentaristas (Angell, 2004), que discutem o fato de as companhias farmacêuticas superestimarem

seus custos várias vezes para justificar os preços elevados dos fármacos.

[10] Na verdade, as companhias gastam duas vezes mais com a propaganda e com a administração do que com pesquisa e desenvolvimento.

CASOS CLÍNICOS

Capítulos 7 e 27 | Estudo de Caso de Inflamação

Uma mulher de 58 anos de idade consultou o seu médico para rever a sua medicação para a artrite, que já não é mais eficaz para os sintomas da doença.

Quais são os sintomas da artrite reumatoide?

A artrite reumatoide (AR) é uma condição inflamatória crônica que envolve o edema das articulações, com dor e deformidade associada, o que afeta a atividade e a mobilidade do paciente. A inflamação é centralizada particularmente nas articulações, com proliferação do líquido sinovial e erosão da cartilagem e do osso.

Quais são os principais tipos de células e mediadores inflamatórios envolvidos na progressão da doença?

A diferenciação de células T-*helper* 1 (Th1) provoca a ativação de macrófagos, que liberam fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interleucina 1 (IL-1), levando à regulação positiva de outros mediadores inflamatórios. A ativação dos osteoclastos desencadeia a erosão e a reabsorção óssea, exacerbando o dano articular.

Nos estágios iniciais da doença, os pacientes podem receber medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) para reduzir/controlar os sintomas. Descreva as ações terapêuticas desses fármacos. Como se relacionam com as suas ações farmacológicas? Por que esses agentes têm eficácia apenas limitada no controle dos sintomas da AR?

Anti-inflamatório: redução da liberação de prostaglandina mediada por ciclo-oxigenase II (COX-2), resultando em redução da vasodilatação e do edema.

Antipirético: os AINE redefinem o "termostato" hipotalâmico, que é desregulado pela liberação de prostaglandina (PG) mediada por IL-1.

Analgésico: os AINE diminuem a liberação de PG, o que sensibiliza os nociceptores para mediadores inflamatórios, como a bradicinina.

A eficácia limitada dos AINE deve-se à falta de efeito direto sobre a causa subjacente da doença, que é amplamente mediada por citocinas/quimiocinas, migração de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais tóxicos de oxigênio, em vez de PG.

A AR é uma doença autoimune de etiologia incerta, envolvendo o reconhecimento do autoantígeno e a ativação crônica inadequada do sistema imunológico.

Descreva resumidamente o papel do sistema inato e adaptativo no reconhecimento, resposta e progressão da doença.

As células e os mediadores do sistema imune inato são responsáveis pelo componente inflamatório da doença. O movimento de neutrófilos e monócitos do sangue para os tecidos e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como a IL-1 e o TNF, são os principais responsáveis pela condição.

A ativação de células T pela apresentação do autoantígeno e secreção de IL-2 leva a uma resposta mediada pelas Th1 e células T citotóxicas (TC), que aumenta ainda mais a atividade inflamatória dos macrófagos e causa dano tecidual, e a uma resposta Th2 que leva a ativação de células B e produção de anticorpos autorreativos.

Após a falta de eficácia dos AINE em manter o controle dos sintomas da doença, a paciente iniciou a terapia com metotrexato. Descreva a justificativa para o uso desse agente na AR.

O metotrexato é um medicamento antirreumático modificador da doença que resulta na melhora dos sintomas e na redução da atividade da doença, tal como avaliado por diminuição no número de articulações edemaciadas, níveis de dor e incapacidade. O metotrexato é um antagonista do ácido fólico, com atividade citotóxica (dose mais alta) e imunossupressora (dose menor). Foi originalmente desenvolvido como um agente anticancerígeno, mas descobriu-se ser também eficaz na AR. Acredita-se que os efeitos imunossupressores sejam mediados por aumento na adenosina circulante.

Muitos pacientes não respondem ao metotrexato em isolado e o controle efetivo da condição requer a coadministração de um glicocorticoide ou agente biofarmacêutico. Descreva a lógica para o uso de cada um dos seguintes no tratamento da AR, com referência ao seu alvo molecular e mecanismo de ação no enfraquecimento da resposta imune.

- **Prednisolona**
- **Adalimumabe**
- **Abatacepte**
- **Rituximabe.**

Prednisolona: um glicocorticoide que exerce efeitos antiinflamatórios por meio da supressão da produção de IL-2 e proliferação clonal de células T. Também diminui a transcrição de vários mediadores inflamatórios (p. ex., TNF-α e IL-1) por meio da inibição dos fatores de transcrição fator nuclear de cadeia leve kappa de células B ativadas (NFκB) e proteína ativadora-1 (AP-1).

Adalimumabe: um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza o excesso de TNF-α para prevenir seus efeitos inflamatórios.

Abatacepte: uma proteína de fusão que regula negativamente a ativação das células T, bloqueando as moléculas de ativação coestimulatória.

Rituximabe: um anticorpo quimérico que ataca e causa lise, reduzindo, assim, a ativação das células T e a produção de anticorpos (incluindo fator reumatoide reduzido).

CASOS CLÍNICOS

Capítulos 22, 24 e 25 | Estudo de Caso Cardiovascular

Um homem de 58 anos de idade foi levado para o hospital com suspeita de infarto agudo do miocárdio (IAM).

Qual é a causa do IAM?

A oclusão de uma artéria coronária por um trombo (coágulo de sangue *in vivo*), que resulta em diminuição no suprimento de oxigênio para o tecido cardíaco.

Que condição, muitas vezes assintomática, pode ter levado ao IAM? Descreva resumidamente o processo pelo qual este pode ter ocorrido e os principais mediadores envolvidos.

Doença ateromatosa levando à ruptura de uma placa ateromatosa.

A doença ateromatosa é preestabelecida por disfunção endotelial, com diminuição da produção de óxido nítrico (NO). A lesão endotelial leva à expressão de moléculas de adesão e fixação de monócitos. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é transportado para a parede do vaso e oxidado pelos radicais livres de monócitos. O oxyLDL é absorvido pelos receptores *scavenger* de macrófagos, resultando em ativação celular e liberação de mediadores pró-inflamatórios. O acúmulo subendotelial de “células espumosas” de macrófagos e células T produz estrias de gordura. A liberação de citocinas e fatores de crescimento por células ativadas e

plaquetas causa a deposição de componentes do tecido conjuntivo e a formação de uma capa fibrosa sobrepondo a placa. A subsequente ruptura da placa pode levar à formação de um trombo (envolvendo agregação plaquetária e ativação da trombina do fibrinogênio em fibrina), que viaja através das artérias até as arteríolas coronárias menores, em que causa a oclusão.

Quais fatores de risco podem ter contribuído para essa condição?

Os fatores de risco modificáveis são hipertensão, dislipidemia (razão LDL:lipoproteína de alta densidade [HDL] elevada) e tabagismo.

Como pode o IAM ser clinicamente diagnosticado?

Por níveis circulantes elevados de troponina.

Se não tratado, quais alterações celulares ocorreriam e que efeito isso teria na função cardíaca?

A morte celular ocorreria por meio de uma combinação de necrose e apoptose.

A necrose envolve diminuição da atividade do trifosfato de adenosina (ATP) e da bomba de íons e aumento do cálcio intracelular, causando ativação da protease e lesão na membrana. Isso pode levar a arritmias e diminuição da eficácia cardíaca, o que pode resultar em insuficiência cardíaca completa e morte.

A apoptose (ver Capítulo 6) é mediada via fator de necrose tumoral-α (TNF-α, ativação de protease relacionada com enzima conversora de interleucina-1 (ICE), inativação da poli-[ADP-ribose]-polimerase (PARP) e fragmentação de DNA. A apoptose pode ser um mecanismo protetor para sacrificar alguns miócitos na esperança de prevenir arritmias induzidas por necrose.

Qual seria o objetivo terapêutico primário no tratamento deste paciente e como isso pode ser alcançado? (Considere as

abordagens físicas e farmacológicas e, quando relevante, sugira agentes apropriados e seus mecanismos farmacológicos.)

A reabertura da artéria ocluída é de fundamental importância para evitar danos isquêmicos irreversíveis.

Isso pode ser conseguido por angioplastia – um cateter com balão inflável na ponta revestido com um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa para prevenir a reoclusão. Os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, como o abciximabe, um híbrido de murino-humano do fragmento Fab, inibem todos os estágios da agregação plaquetária e são administrados por via intravenosa (IV) como adjuvantes à terapia com ácido acetilsalicílico e heparina na angioplastia.

Se necessário, o vaso pode ser mantido aberto pela colocação de um *stent*.

Alternativamente, agentes trombolíticos, antiplaquetários e antitrombóticos podem ser usados para dissolver o trombo, abrir a artéria e prevenir a reoclusão.

Agentes trombolíticos, por exemplo, estreptoquinase e alteplase/reteplase.

A estreptoquinase, extraída de culturas de estreptococos, é uma proteína ativadora do plasminogênio que resulta na dissolução do trombo, mas sua utilização é limitada pela presença/formação de anticorpos.

Alteplase e reteplase são ativadores do plasminogênio tecidual recombinante (tPA) e mostram alguma seletividade de “coágulo”. A reteplase tem meia-vida mais longa e pode ser administrada como uma injeção em *bolus* em pacientes com IAM para os quais a angioplastia não é uma opção disponível ou viável.

Agentes antiplaquetários, por exemplo, ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária por acetilação irreversível da ciclo-oxigenase I (COX-1), levando a uma inibição da síntese de tromboxano $(TX)A_2$. No IAM agudo, é iniciada com uma dose única para obter rápida inibição, seguida por pequenas doses regulares de manutenção.

O clopidogrel é um antagonista da adenosina ($P2Y_{12}$) que inibe a agregação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), por meio inibição irreversível de seu receptor. É administrado por via oral em doses

altas de ataque, seguidas de menor dose de manutenção. É um profármaco e é metabolizado na forma ativa no fígado. Demonstrou ser levemente mais eficaz que o ácido acetilsalicílico na prevenção do dano isquêmico após o IAM, mas é com frequência reservado para pacientes intolerantes ao ácido acetilsalicílico. O tratamento combinado demonstrou reduzir a mortalidade.

Agentes antitrombóticos, por exemplo, heparina. A heparina é um anticoagulante geralmente administrado de forma aguda como uma injeção IV em *bolus*, seguida por uma infusão constante para diminuir a probabilidade de formação de trombos adicionais e reoclusão. Funciona ligando-se à antitrombina III e aumentando a afinidade desta pela trombina, inibindo, assim, sua atividade coagulante.

Quais outros agentes podem ser prescritos para manter a função cardíaca quando o paciente está estável?

Antagonistas β-adrenorreceptores, por exemplo, metoprolol, para reduzir o trabalho cardíaco e, portanto, os requisitos metabólicos do coração.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II também podem ser benéficos na redução do trabalho cardíaco e na melhora da sobrevida.

A prevenção de um IAM é obviamente de maior benefício. Quais agentes profiláticos podem ser prescritos para pacientes com risco identificado de IAM devido à doença aterosclerótica sintomática?

Estatinas para reduzir as LDL plasmáticas por meio da inibição da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA).

CASOS CLÍNICOS

Capítulo 29 | Sistema Respiratório

Um homem de 50 anos de idade visita o seu médico e relata episódios de falta de ar, sibilos e tosse leve. Isso já tinha acontecido uma vez anteriormente, há alguns meses, mas as queixas resolveram-se espontaneamente e ele não procurou orientação. No entanto, os sintomas pioraram nas últimas semanas e parecem agravar-se devido ao tempo frio. Conversando com o paciente, ele admite ser fumante ocasional, mas diz também realizar exercício regularmente. Não apresenta história prévia de problemas respiratórios, embora outros membros da família sofram de febre do feno.

Quais são os dois principais diagnósticos possíveis para a condição do paciente e como eles podem ser distinguidos?

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

As duas condições têm vários sintomas sobrepostos e os pacientes podem apresentar elementos de ambos.

Os principais critérios utilizados para o diagnóstico são geralmente espirometria (volume expiratório forçado [VEF]) e resposta ao tratamento com broncodilatador, que geralmente é melhor em pacientes com asma. O

diagnóstico completo pode só ser possível após um período de tratamento para avaliar a reversibilidade da broncoconstrição e a natureza intermitente *versus* progressiva da condição.

Quais testes iniciais e regime de tratamento seriam prescritos para o paciente? Qual é o mecanismo de ação desse agente?

Espirometria para avaliar a capacidade respiratória na forma de VEF e a taxa do pico de fluxo expiratório (PFE).

Broncodilatador de ação curta, por exemplo, salbutamol, administrado por inalação, conforme necessário.

Os β_2-agonistas causam broncodilatação pela ligação dos adrenorreceptores β_2 ao músculo liso bronquial.

O paciente retorna ao médico 2 semanas depois e relata que, embora a medicação tenha proporcionado algum alívio, ele ainda apresenta episódios de sibilos e necessidade de utilizar o inalador várias vezes durante o dia e especialmente à noite.

Relacionando a sua resposta com a fisiopatologia da condição, por que os sintomas do paciente podem piorar à noite?

Isso reflete os dois estágios de uma resposta asmática – a fase imediata/precoce devido ao espasmo do músculo liso brônquico causado pela liberação de mediadores inflamatórios agudos. A exacerbação noturna pode dever-se à resposta de fase tardia causada pelo influxo de eosinófilos liberando leucotrienos, interleucinas e proteínas tóxicas, que danificam ainda mais o epitélio, levando à exposição de receptores irritantes e fibras C sensitivas. A liberação adicional de fatores de crescimento pode resultar em hipertrofia e hiperplasia do músculo liso.

À luz da história familiar de alergia do paciente, mais testes são realizados para avaliar os níveis de mediadores inflamatórios. Quais diferenças podem ser observadas em pacientes com condições alérgicas/ atópicas*versus* não alérgicas/não atópicas?

A asma alérgica desencadeia a produção de IgE específica para alergênios, causando degranulação de mastócitos e liberação de histamina e leucotrieno B4, o que exacerba a broncoconstrição.

Que outras terapias podem ser prescritas para o paciente para controlar melhor a condição?

Corticosteroide inalatório regular, por exemplo, beclometasona.

Agonista β de longa ação regular, por exemplo, salmeterol administrado regularmente 2 vezes/dia.

Se alérgico, anti-IgE omalizumabe, administrado por via intravenosa (IV).

Quais são os riscos para o paciente se a patologia não for controlada adequadamente? Como isso seria tratado?

Asma aguda grave: estado asmático.

Reação aguda grave que requer hospitalização: o tratamento inclui oxigenoterapia, inalação de salbutamol nebulizado e hidrocortisona IV mais prednisona oral, com outros agentes broncodilatadores, conforme necessário. Monitoramento regular do efluxo respiratório.

Que conselho adicional pode ser oferecido ao paciente?

Parar de fumar.

Receber uma vacina anual contra a gripe para reduzir a probabilidade de infecção, que pode exacerbar a asma.

CASOS CLÍNICOS

Capítulos 31 e 32 | Diabetes Melito Tipo 2

Uma senhora idosa visita o seu médico para revisão de sua patologia médica atual e monitoramento da eficácia da medicação. Ela relatou pela primeira vez sintomas de poliúria e polidipsia.

Ao observar a paciente, verificou-se excesso de peso, e após conversa que revelou sedentarismo com consumo moderado de álcool, o médico realizou várias avaliações e um exame de sangue.

Os resultados dos exames revelaram:

- **Altura: 1,58 m**
- **Peso: 80 kg**
- **Pressão arterial: 160/90 mmHg**
- **Nível de glicose no sangue em jejum: 14,5 mmol/*l*.**
- **Colesterol: 5,8 mmol/*l*.**

Comente os resultados e sugira a explicação mais provável para os sintomas da paciente.

O índice de massa corporal (IMC) é > 30, portanto, a paciente é obesa, hipertensa, hipercolesterolêmica e hiperglicêmica – tais sintomas, juntamente com a poliúria e a polidipsia, indicam a presença de síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2.

Qual é a compreensão atual da causa genética e fisiopatológica subjacente a essa condição?

Resistência à insulina e secreção de insulina deficiente.

Fatores genéticos potenciais que contribuem para a predisposição à obesidade.

Desequilíbrio de hormônios segregados que regulam a ingestão de alimentos e saciedade, por exemplo, leptina e grelina.

Descreva o mecanismo farmacológico pelo qual um aumento na glicose no sangue estimula a secreção de insulina.

A glicose entra nas células B pelo transportador Glut2 e é metabolizada pela glicoquinase. Isso resulta em aumento no trifosfato de adenosina (ATP) que bloqueia os canais K_{ATP}, causando despolarização. Isso abre os canais de cálcio dependentes de voltagem, levando ao influxo de Ca^{2+}, desencadeando a secreção de insulina.

Descreva a via de sinalização e os mecanismos reguladores a jusante do receptor de insulina.

A ligação da insulina ao seu receptor resulta na ativação da subunidade β da tirosinoquinase e no recrutamento e fosforilação das proteínas de sinalização do substrato do receptor de insulina. Isso conduz ao recrutamento de fosfatidilinositol 3-quinase por intermédio de seus domínios SH2, provocando o deslocamento dos transportadores de Glut4 do aparelho de Golgi para a membrana plasmática. Os efeitos a longo prazo da insulina envolvem a via de sinalização da Ras-MAP quinase e a ativação da transcrição gênica, levando à expressão de genes envolvidos no crescimento e metabolismo celular.

A ativação da proteína fosfatase 1 regula negativamente a via por desfosforilação do receptor e das proteínas do substrato receptor de insulina

(IRS).

De que maneira a patologia pode ser modelada em um animal de laboratório para permitir a investigação de novos tratamentos?

Camundongos *knockout* IRS-2 desenvolvem diabetes evidente, implicando este gene como um candidato para diabetes melito tipo 2 humano, e, como tal, este seria um bom modelo para investigação de novos agentes terapêuticos potenciais.

Quais são os riscos agudos e a longo prazo para a paciente se a patologia não for tratada?

Agudos: síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica; cetoacidose.

Longo prazo: perda de massa muscular; efeitos vasculares: doença macrovascular e microangiopatia; neuropatia diabética; hipertensão; insuficiência renal.

Quais intervenções iniciais não farmacológicas seriam aconselhadas para reduzir esses riscos?

Dieta reduzida: perda de peso

Diminuição do consumo de álcool

Aumento do exercício

Suplementação com orlistate para diminuir o metabolismo e a absorção de gordura.

Apesar do sucesso inicial, a observação seguinte revelou pouca mudança nos resultados analíticos da paciente.

Quais intervenções farmacológicas podem ser prescritas para ajudar no controle da patologia e qual é o motivo para o uso desses agentes?

A paciente pode iniciar o tratamento com agentes hipoglicemiantes orais, tais como biguanidas ou sulfonilureias. As biguanidas resultam em redução da gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose e de sua utilização. As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina nas células β.

Qual desses agentes pode ser considerado o fármaco de escolha para esta paciente? Justifique sua resposta

Metformina.

O tratamento com sulfonilureias acarreta maior risco de hipoglicemia e pode levar a aumento de peso e a maior risco de efeitos adversos cardiovasculares.

Em quais pacientes este agente estaria contraindicado?

Pacientes com insuficiência renal ou hepática, hipoxia, doença pulmonar grave ou choque, em virtude do aumento do risco de acidose láctica.

Capítulo 41 | Doenças Neurodegenerativas

Um homem de 72 anos de idade visita o seu médico acompanhado pela esposa, que se preocupa com sua memória e mobilidade. Ela relata que ele tem apresentado muitos esquecimentos e parece estar desconfortável com relação a tarefas de rotina. Também parece ter menos mobilidade, com dificuldade para se levantar da cama ou cadeira, apresenta marcha arrastada ao andar e tendência para cair.

Que condição pode estar causando o declínio cognitivo?

Quais alterações neurológicas e microscópicas podem ser responsáveis por isso?

Doença de Alzheimer.

Perda de neurônios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal.

Presença de placas Aβ amiloides e de emaranhados neurofibrilares Tau.

A natureza familiar do desenvolvimento desta doença levou à identificação de certos fatores de risco genéticos predisponentes. Descreva brevemente a consequência de genes alterados na patogênese da condição.

Mutações genéticas na proteína precursora amiloide (APP) resultam na superprodução do segmento Aβ42 pela clivagem da γ-secretase da APP. Este

fragmento mostra tendência maior para formar placas amiloides.

Mutações em outras proteínas envolvidas na via, como as pressenilinas, podem aumentar a atividade da γ-secretase, resultando em mais Aβ42.

Aβ também aumenta a fosforilação da Tau por meio da ativação da glicogênio sintase quinase 3β (GSK-3β) e da quinase 5 dependente de ciclina (CDK5).

Qual condição pode estar afetando a mobilidade do paciente? Quais alterações neurológicas e moleculares podem ser responsáveis por isso?

Doença de Parkinson.

Perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e degeneração no núcleo estriado.

Várias doenças neurodegenerativas estão associadas à agregação de α-sinucleína (corpos de Lewy). As alterações genéticas, incluindo a duplicação de genes, resultam em mudança conformacional nas folhas β e na formação de placas amiloides.

Os mecanismos exatos que ligam a perda neurológica e as alterações moleculares são desconhecidos, mas parecem envolver excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e apoptose. Descreva brevemente esses processos.

A **excitotoxicidade** é causada pelo excesso de sinalização do glutamato secundário à sobrecarga de cálcio. O glutamato, mesmo em doses baixas, é neurotóxico se não for controlado adequadamente. A liberação de glutamato regula o cálcio e é regulada por este, em um mecanismo de *feedback* complexo.

Os níveis de cálcio são normalmente mantidos sob controle pelas mitocôndrias, retículo endoplasmático e bombas de efluxo de cálcio. No entanto, o excesso de cálcio pode levar à disfunção mitocondrial e a um*feed back* positivo sobre a liberação de glutamato, elevando ainda mais o cálcio e potencializando a neurotoxicidade.

A **disfunção mitocondrial** é vista como um fator importante em muitas doenças neurodegenerativas e pode ser devido a mutações hereditárias ou

acumuladas em enzimas na cadeia respiratória mitocondrial. Danos às mitocôndrias podem desencadear a apoptose.

O **estresse oxidativo** é a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio que danificam as células, o que pode dever-se à disfunção mitocondrial. Pode levar à inflamação.

A **inflamação** é frequentemente observada em condições neurodegenerativas e está associada à morte celular necrótica causada por sobrecarga de cálcio e liberação de conteúdo celular no ambiente local. A redução do componente inflamatório da doença é um objetivo secundário no tratamento atual.

A **apoptose** é um mecanismo controlado de morte celular que, diferentemente da necrose, não leva à liberação de mediadores prejudiciais que resultam em inflamação. A apoptose pode ser desencadeada por vias receptoras ou mitocondriais e resulta na ativação de caspases, causando fragmentação do DNA e clivagem proteolítica. A prevenção da apoptose neural é um alvo para futuras terapias.

Quais seriam os agentes de primeira linha de escolha para cada uma das condições? Justifique a sua escolha e as limitações da terapia.

Doença de Alzheimer: declínio cognitivo. É tratado com anticolinesterases, como donepezila e rivastigmina, visando prolongar a duração de ação da acetilcolina. No entanto, elas têm eficácia limitada na melhora da função cognitiva e não interrompem a progressão da doença. Podem ser administradas em combinação com um inibidor da N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina, para reduzir a excitotoxicidade.

Doença de Parkinson: implicação do movimento. É tratada com levodopa, frequentemente administrada em combinação com carbidopa e entacapona, a fim de aumentar os níveis de dopamina no sistema nervoso central (SNC). No entanto, a eficácia da terapia diminui à medida que a doença progride, possivelmente em decorrência da perda de neurônios dopaminérgicos para converter a levodopa em dopamina.

Qual é a complicação de combinar os tratamentos neste paciente?

Os receptores muscarínicos da acetilcolina exercem efeito inibitório sobre os neurônios dopaminérgicos; portanto, as anticolinesterases utilizadas para promover a função cognitiva antagonizam a eficácia da levodopa.

Que área de pesquisa em desenvolvimento pode oferecer novo potencial terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas no futuro?

Terapias baseadas em células estaminais – aproveitando a capacidade inerente dos progenitores neuronais para formar novos neurônios.

CASOS CLÍNICOS

Capítulo 46 | Epilepsia

Um menino de 14 anos de idade dá entrada no hospital após um episódio na escola durante o qual foi observada uma crise convulsiva. Durante a convulsão, que durou cerca de 7 minutos, o menino perdeu a consciência e observou-se um violento movimento sincronizado.

Já no hospital, o menino apresentou outro episódio. O registro do eletroencefalograma (EEG) realizado durante a crise revelou atividade contínua generalizada de alta frequência, seguida por um período de descarga intermitente.

Qual é a classificação mais provável deste tipo de epilepsia?

Convulsão tônico-clônica (grande mal).

Qual é a hipótese atual proposta para a anormalidade neuronal que leva a um episódio epiléptico?

Os mecanismos reais são mal compreendidos, mas resultam da facilitação da transmissão excitatória ou da redução da transmissão inibitória. Uma rápida despolarização (desvio despolarizante paroxístico) ocorre nos neurônios

iniciais, resultando em uma explosão de potenciais de ação, provavelmente devido à liberação exagerada e prolongada de neurotransmissores.

O tratamento efetivo para a doença é drasticamente limitado pela falta de compreensão da etiologia e pelas alterações patológicas que ocorrem. Para melhorar a nossa compreensão da doença, muitos modelos animais foram estabelecidos, permitindo o monitoramento e a detecção de alterações neurológicas, bem como o desenvolvimento e a triagem de novos compostos terapêuticos.

Descreva dois mecanismos diferentes para induzir convulsões espontâneas em um modelo animal.

Induzido por fármacos

A administração de cristais de penicilina causa convulsões focais por interferir na transmissão inibitória.

O pentilenotetrazol, um medicamento convulsivante, fornece um modelo eficaz para a investigação de crises de ausência.

Uma única injeção de ácido caínico no núcleo amigdaloide de um rato precipita convulsões espontâneas.

Induzido eletricamente

Tais modelos são usados para ausência e ataques focais. O modelo de *kindling*, utilizando estimulação de baixa intensidade, irá eventualmente levar a convulsões espontâneas.

Uma variedade de agentes terapêuticos foi desenvolvida para neutralizar os sintomas da epilepsia, em vez de abordar a causa subjacente. Embora muitos sejam eficazes em uma grande porcentagem de pacientes, a necessidade de tomar os medicamentos continuamente significa que o manejo dos efeitos adversos é importante para a qualidade de vida e a adesão do paciente.

Três agentes comumente utilizados são: carbamazepina, valproato e lamotrigina.

Compare o mecanismo de ação dos três agentes e racionalize seu uso no tratamento da epilepsia.

A carbamazepina afeta a excitabilidade da membrana, bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem, responsáveis pela geração do potencial de ação. Demonstra dependência de uso e, portanto, preferencialmente bloqueia a excitação de células que estão disparando repetidamente. Mostra seletividade para os canais de sódio no estado inativo, impedindo o seu retorno ao estado de repouso e reduzindo aqueles disponíveis para gerar potenciais de ação.

O valproato funciona por vários mecanismos e, embora os parâmetros individuais possam ser menos afetados do que por outros agentes, pode ser a combinação desses fatores que contribui para sua eficácia geral. Aumenta o conteúdo de ácido gama-aminobutírico (GABA) e é um inibidor fraco das enzimas que metabolizam o GABA. Pode aumentar a atividade pós-sináptica do GABA e inibe os canais de sódio e cálcio do tipo T.

A lamotrigina tem efeitos farmacológicos semelhantes aos da carbamazepina, afetando a excitabilidade da membrana, bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem, responsáveis pela geração do potencial de ação. No entanto, também inibe a liberação de glutamato e pode ter efeitos adicionais nos canais de cálcio. Apresenta perfil terapêutico mais amplo do que muitos dos compostos anteriores, com eficácia significativa contra as crises de ausência.

Qual desses agentes é provavelmente o primeiro fármaco de escolha para o tratamento do paciente?

O valproato pode ser o primeiro fármaco de escolha devido a baixa toxicidade e ausência de efeitos como sedação e tonturas.

Por que não seria apropriado tratar o paciente com uma combinação de valproato e fenitoína?

Embora ambos os agentes sejam benéficos no tratamento de convulsões tônico-clônicas, tanto um como o outro competem pela ligação às proteínas plasmáticas. O deslocamento da fenitoína pelo valproato pode levar ao aumento da concentração livre, mas também aumenta potencialmente a depuração hepática; portanto, a dose e o efeito terapêutico geral seriam difíceis de avaliar.

CASOS CLÍNICOS

Capítulo 57 | Fármacos Anticancerígenos

Uma mulher de 68 anos de idade visita o seu médico, preocupada com um nódulo que encontrou no seio. A paciente é enviada para um exame para verificar a natureza da condição e diagnosticá-la.

Quais fatores diagnósticos distinguem um crescimento maligno de um crescimento benigno?

Proliferação descontrolada: as células cancerígenas não proliferam necessariamente mais depressa do que as células normais, mas escaparam aos mecanismos reguladores que normalmente controlam a divisão celular.

Morfologia desdiferenciada: perda de organelas intracelulares e perda de função celular especializada.

Invasividade: capacidade de superar a inibição de contato, espalhada no tecido circundante.

Metástase: capacidade de se espalhar pelo corpo e recolonizar-se em locais secundários.

Defina as duas principais categorias de mudança genética que predispõem à carcinogênese e o seu papel na progressão da doença. Dê um exemplo de cada, relevante para o desenvolvimento do câncer de mama.

Os proto-oncogenes são genes que normalmente promovem o crescimento e a sobrevivência das células, mas são altamente regulados. Eles podem ser convertidos em oncogenes por uma mutação dominante de ganho de função, levando a uma alteração maligna – um exemplo relevante para o câncer de mama é a tirosinoquinase citoplasmática c-src. O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) também pode ser expresso em excesso nos cânceres de mama, levando ao aumento do crescimento das células da mama.

Os genes supressores de tumor funcionam para suprimir o crescimento do tumor e promover a reparação do DNA ou a apoptose para proteger a célula. A perda de função ou expressão de proteínas supressoras de tumor pode levar ao acúmulo de mutações. Um exemplo relevante para o câncer de mama é a herança da cópia defeituosa do gene *BRCA1* ou *BRCA2* envolvido na reparação do DNA.

Defina o mecanismo pelo qual a metástase ocorre e os tecidos em que crescimentos secundários são mais prováveis de ocorrer.

A metástase ocorre pela separação das células do tumor primário e o seu transporte pelos tecidos e pela corrente sanguínea, facilitado pela expressão de metaloproteinases de matriz (MMP) para digerir a matriz extracelular (MEC). A metástase de tumores mamários é frequentemente encontrada no pulmão, nos ossos e no cérebro devido à expressão de CXCR4 nesses tecidos, que se liga a receptores nas células da mama e facilita o acúmulo nesses locais.

Os regimes de tratamento são adaptados de acordo com o perfil do câncer para apresentar mutações e responsividade das células tumorais a fatores de crescimento específicos.

Os agentes comumente usados no tratamento do câncer de mama incluem:

- **Ciclofosfamida**
- **Docetaxel**
- **Tamoxifeno**
- **Anastrozol**

- **Trastuzumabe.**

Para cada agente, determine as razões para o seu uso e o seu mecanismo de ação na redução do crescimento do tumor.

Ciclofosfamida: agente alquilante que induz a quebra da cadeia de DNA.

Docetaxel: derivado de plantas que bloqueia a despolimerização de microtúbulos e inibe Bcl-2.

Tamoxifeno: agente modulador do receptor de estrógeno que bloqueia a ativação estrogênica do receptor.

Anastrozol: inibidor da aromatase que bloqueia a produção de estrógeno.

Trastuzumabe: anticorpo monoclonal que bloqueia a ativação do receptor HER2.

Quais os principais efeitos colaterais que a paciente pode ter como resultado da quimioterapia?

Que terapias adicionais podem ser coadministradas para reduzir alguns desses sintomas?

Toxicidade da medula óssea (mielossupressão)/ aumento do risco de infecção

Perda de cabelo

Danos ao trato gastrintestinal

Náuseas e vômito.

Para reduzir náuseas e vômitos associados a quimioterapia, pode-se coadministrar aos pacientes um antagonista da 5-hidroxitriptamina $(5\text{-HT})_3$, como a ondansetrona. A metoclopramida administrada por via intravenosa, muitas vezes com dexametasona, também pode aliviar as náuseas.

Para neutralizar a mielossupressão, muitas vezes, a medula óssea é removida antes da quimioterapia, limpa de células cancerosas e substituída após o tratamento. O molgramostim é frequentemente administrado para aumentar a população de células estaminais antes da coleta da medula.

Capítulo 2

2.1 TEMA

O conhecimento dos mecanismos envolvidos nas interações fármaco-receptor é fundamental para a farmacologia.

QUESTÃO

Para ser um fármaco efetivo, uma substância precisa:

RESPOSTA

Opções

A. Ligar-se a um alvo proteico
B. Ligar-se ao sítio alostérico na molécula-alvo
C. Obter distribuição uniforme por todo o corpo
D. Ligar-se a um alvo farmacológico com alta especificidade
E. Obedecer à lei de ação das massas, formando um complexo fármaco-receptor irreversível

Justificativa

A: Embora os alvos proteicos sejam, em sua maioria, proteínas (p. ex., receptores, enzimas, canais iônicos), alguns são direcionados para outras moléculas biológicas, como o DNA.

B: A maioria dos fármacos interage com o sítio do agonista endógeno (ortostérico), porém alguns fármacos podem se ligar a um sítio alternativo (alostérico) no receptor, que pode influenciar a ligação do agonista.

C: Em geral, para exercer um efeito farmacológico, as moléculas do fármaco precisam se ligar a constituintes específicos de células e tecidos e, portanto, devem apresentar uma distribuição não uniforme.

D:

E: A lei de ação das massas estabelece que a interação fármaco-receptor é reversível, de modo que nenhum dos componentes do complexo é alterado pela interação.

Resposta correta com explicação

D. Ligar-se a um alvo farmacológico com alta especificidade.

Para ser efetivo, o fármaco precisa se ligar apenas ao alvo de interesse, de modo a minimizar os efeitos colaterais ("fora do alvo") indesejáveis.

2.2 TEMA

Os fármacos caracterizam-se pelo efeito farmacológico que exercem sobre constituintes celulares.

QUESTÃO

O fator fundamental que diferencia agonistas, antagonistas e agonista parcial é:

RESPOSTA

Opções

A. Especificidade

B. Eficácia

C. Potência
D. Afinidade
E. Ocupação do receptor

Justificativa

A: O grau de especificidade do fármaco tem por finalidade comparar o receptor com outros tipos de receptores. Os fármacos podem ter alta especificidade, independentemente de seu efeito farmacológico.

B:

C: Refere-se à extensão da ocupação do receptor necessária para produzir uma resposta completa. Tanto os agonistas quanto os antagonistas podem ter alta potência.

D: Refere-se ao grau com que um fármaco se liga (firmemente) ao receptor. Como essa característica não está relacionada com uma resposta funcional, tanto os agonistas parciais quanto os antagonistas podem se ligar com alta afinidade.

E: A proporção de receptores ocupados por determinada dose do fármaco. Os agentes que se ligam com alta afinidade frequentemente apresentam uma alta ocupação de seus receptores, porém isso não se relaciona com uma resposta funcional.

Resposta correta com explicação

B. Eficácia.

A eficácia refere-se à capacidade de um fármaco de produzir uma resposta tecidual funcional. Os agonistas apresentam alta eficácia, os antagonistas não têm nenhuma eficácia e os agonistas parciais exibem eficácia reduzida.

2.3 TEMA

As curvas de concentração-efeito possibilitam a visualização da resposta biológica produzida por determinada concentração de um fármaco.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a interpretação de uma curva de concentração-efeito é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Pode ser utilizada para avaliar a ligação do fármaco a receptores de reserva

B. Pode ser utilizada para estimar a degradação enzimática do agonista

C. A concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima (EC_{50}) possibilita a comparação entre diferentes fármacos

D. É utilizada para avaliar a resposta máxima *in vitro*

E. A resposta observada é diretamente proporcional à ocupação do receptor

Justificativa

A: Os receptores de reserva são aqueles que não são ligados pelo fármaco se não houver necessidade de ocupação total para alcançar um efeito máximo.

B: Trata-se de uma possível limitação do ensaio, que afetaria a concentração verdadeira do fármaco no receptor, mas que não pode ser estimada a partir do gráfico.

C: A EC_{50} pode fornecer uma medida comparativa quantitativa da potência do fármaco para fármacos com efeitos qualitativamente

semelhantes.

D: As curvas de concentração-efeito possibilitam a avaliação do efeito máximo *in vitro* e a concentração necessária para produzir 50% da resposta (comparar com as curvas de dose-resposta *in vivo*).

E:

Resposta correta com explicação

E. A resposta observada é diretamente proporcional à ocupação do receptor.

Esta afirmativa é incorreta, visto que a resposta máxima a um agonista frequentemente pode ser obtida com menos de 100% de ocupação do receptor, ou seja, existem receptores de reserva/não ligados.

2.4 TEMA

Na presença do fármaco B, a curva de concentração-efeito do fármaco A é deslocada para a direita, e a resposta máxima diminui.

QUESTÃO

A classificação mais provável do fármaco B é:

RESPOSTA

Opções

A. O fármaco B é um agonista parcial
B. O fármaco B é um antagonista irreversível
C. O fármaco B é um agonista inverso
D. O fármaco B é um antagonista competitivo
E. O fármaco B é um modulador alostérico de afinidade positiva

Justificativa

A: Os agonistas parciais frequentemente apresentam mudança na inclinação da curva e redução do efeito máximo.

B:

C: Um agonista inverso irá resultar na resposta oposta ao agonista, ou seja, reversão da curva de concentração-efeito.

D: A curva de concentração-efeito é deslocada para a direita, sem nenhuma mudança na inclinação ou no efeito máximo.

E: Um modulador de afinidade positiva aumentaria os efeitos do agonista, causando deslocamento da curva de concentração-efeito para a esquerda, porém mantendo a resposta máxima.

Resposta correta com explicação

B. O fármaco B é um antagonista irreversível.

O antagonista irá deslocar a curva de concentração-efeito para a direita, porém, com alta ocupação do receptor pelo antagonista, a resposta máxima do agonista também será diminuída.

Capítulo 6

6.1 TEMA

A proliferação celular e o ciclo celular são processos estreitamente controlados, regulados por uma variedade de diferentes proteínas.

QUESTÃO

Qual das seguintes alterações deverá acelerar a progressão da fase G1 para S?

RESPOSTA

Opções

A. Hiperfosforilação da proteína Rb
B. Aumento da proteína p53
C. Aumento da proteína p21
D. Aumento na expressão da ciclina B
E. Aumento na expressão da quinase dependente de ciclina (cdk) 4

Justificativa

A:

B: A proteína p53, quando ativa, suprarregula inibidores do ciclo celular, como as proteínas p21 e apoptóticas e, assim,

interromperia o ciclo celular.

C: A proteína p21 é um inibidor do ciclo celular, que atua por meio de inibição das ações das cdk e, portanto, interromperia o ciclo celular.

D: A ciclina B atua durante a fase G2 do ciclo celular e, portanto, não afetaria a progressão G1/S.

E: A ativação da cdk 4 depende dos níveis de ciclina D; elevar apenas a expressão da cdk 4 não aumentaria a progressão do ciclo celular.

Resposta correta com explicação

A. Hiperfosforilação da proteína Rb.

No seu estado fosforilado, a proteína Rb libera fatores de transcrição necessários para a transcrição de proteínas requeridas para impulsionar as células para a fase S do ciclo celular. Por conseguinte, aumento na fosforilação da pRb elevaria a progressão G1/S.

6.2 TEMA

A apoptose é um processo regulador fundamental destinado a remover as células não desejadas e danificadas. A apoptose é controlada pela expressão e ativação de proteínas nas vias intrínseca e extrínseca.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções evitaria a apoptose da célula?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da expressão da proteína p53

B. Clivagem da caspase 3

C. Aumento da liberação de citocromo C
D. Níveis aumentados de Fas-L
E. Níveis aumentados de fatores tróficos

Justificativa

A: A proteína p53 atua como fator de transcrição para aumentar a expressão de genes apoptóticos.

B: A clivagem da caspase 3 resulta em ativação da caspase para impulsionar a fase efetora da apoptose.

C: O citocromo C, que é liberado pelas mitocôndrias, forma um complexo com o Apaf-1 e a pró-caspase 9 (apoptossomo) para ativar a caspase 9 e caspases efetoras na via apoptótica.

D: Fas-L desencadeia a via extrínseca para ativar a caspase 8 e, portanto, induzir apoptose.

E:

Resposta correta com explicação

E. Níveis aumentados de fatores tróficos.

Os fatores tróficos são fatores de crescimento e de sobrevivência que aumentam a expressão de fatores antiapoptóticos, como Bcl-2, a fim de promover a sobrevivência celular.

6.3 TEMA

Quando tecidos são danificados ou perdidos, os organismos podem ativar mecanismos para o seu reparo ou regeneração (reposição).

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a regeneração e o reparo teciduais é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A regeneração é o principal mecanismo utilizado após a ocorrência de dano tecidual nos mamíferos
B. Nos organismos maduros, o reparo é mediado pela diferenciação de células-tronco embrionárias
C. A regeneração do fígado exige a desdiferenciação das células parenquimatosas
D. Células progenitoras podem migrar para diferentes locais e proceder ao reparo do tecido danificado
E. As células-tronco adultas têm o potencial de serem diferenciadas *in situ* para promover a regeneração de um tecido

Justificativa

A: A maioria dos tecidos dos mamíferos, ao longo da evolução, perdeu a capacidade de regeneração e depende de renovação fisiológica.

B: Nos organismos maduros, o reparo é mediado por células-tronco adultas.

C: As células-tronco do fígado não diferenciadas são estimuladas a crescer e a se diferenciar para regenerar o tecido hepático danificado.

D: As células progenitoras são específicas de tecidos e só podem se diferenciar em um único tipo celular.

E:

Resposta correta com explicação

E. As células-tronco adultas têm o potencial de ser diferenciadas *in situ* para promover a regeneração de um tecido.

O suprimento de fatores de crescimento e a ativação de outros processos essenciais, como a angiogênese, podem estimular células-tronco adultas específicas de tecidos e dormentes a entrar no ciclo celular e a proliferar.

6.4 TEMA

O câncer surge em consequência do crescimento desregulado de células em locais inapropriados. Foram desenvolvidos vários agentes que têm como alvos as vias de crescimento celular como agentes antineoplásicos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** é utilizado no tratamento do câncer?

RESPOSTA

Opções

A. Bortezomibe
B. Flavopiridol
C. Natalizumabe
D. Bevacizumabe
E. Obatoclax

Justificativa

A: O bortezomibe inibe os proteassomos, permitindo o acúmulo de proteínas Bax apoptóticas para estimular a apoptose em células cancerosas.

B: O flavopiridol inibe as quinases dependentes de ciclina (cdk), provocando interrupção do ciclo celular e redução da proliferação de células cancerosas.

C:

D: O bevacizumabe é um anticorpo que se liga (e “absorve”) ao fator angiogênico, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), impedindo o crescimento de vasos sanguíneos no tumor.

E: O obatoclax é uma pequena molécula inibidora da proteína antiapoptótica Bcl-2, que frequentemente está hiperexpressa nos cânceres, ajudando no prolongamento da sobrevivência.

Resposta correta com explicação

C. O natalizumabe é direcionado para a sinalização das integrinas e é utilizado no tratamento da esclerose múltipla.

Capítulo 9

9.1 TEMA

A via de administração de um fármaco tem impacto significativo sobre a sua biodisponibilidade.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** constitui um importante fator a ser considerado quando se escolhe a via de administração mais efetiva de um fármaco?

RESPOSTA

Opções

A. O efeito de primeira passagem
B. O grau de absorção sistêmica
C. A adesão do paciente ao tratamento
D. A ligação a proteínas plasmáticas
E. A taxa de absorção do fármaco a partir do local de administração

Justificativa

A: Muitos fármacos administrados por via oral sofrem alto nível de metabolismo no fígado ou na parede do intestino antes de

alcançar a circulação sistêmica, o que pode reduzir a sua biodisponibilidade.

B: Muitos fármacos são apenas utilizados para alcançar um alvo localizado, de modo que a sua absorção sistêmica não é desejada, visto que poderia levar a maiores efeitos colaterais.

C: Os fármacos orais são frequentemente preferidos, embora o uso de uma dose terapêutica efetiva seja de maior importância.

D:

E: A taxa de absorção do fármaco é afetada pelas suas propriedades e pela fisiologia/patologia no local de administração.

Resposta correta com explicação

D. A ligação a proteínas plasmáticas.

Ocorre um alto nível de ligação dos fármacos a proteínas plasmáticas independentemente da via de administração inicial.

9.2 TEMA

Muitos fármacos exigem mecanismos facilitados para que possam alcançar o seu local de ação desejado.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre transporte facilitado da cisplatina é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A captação facilitada de cisplatina nas células exige um transportador de cátions orgânicos impulsionado pelo ATP

B. As células hepáticas e renais demonstram sensibilidade igual à cisplatina, devido à expressão ubíqua dos transportadores de

cátions orgânicos

C. A coadministração de cimetidina reduz os efeitos da cisplatina

D. Os polimorfismos de nucleotídio único nos transportadores de cassetes de ligação ao ATP (ABC) influenciam a captação de cisplatina nos hepatócitos

E. A carboplatina é frequentemente preferida à cisplatina, em virtude de sua maior captação nos rins

Justificativa

A: Os transportadores de cátions não necessitam de uma fonte de energia.

B: As células hepáticas e renais expressam diferentes isoformas do transportador de cátions orgânicos (OCT) e, portanto, são afetadas diferencialmente pela cisplatina.

C:

D: A captação de cisplatina é mediada por OCT e não por transportadores ABC.

E: A carboplatina não é transportada pelo OCT2.

Resposta correta com explicação

C. A coadministração de cimetidina reduz os efeitos da cisplatina.

A cimetidina compete com a cisplatina pelo OCT2 e protege contra/reduz a apoptose mediada pela cisplatina.

9.3 TEMA

A consideração dos efeitos da partição pelo pH sobre as taxas de absorção é importante na administração segura de fármacos que são ácidos e bases fracos.

QUESTÃO

Após superdosagem de ácido acetilsalicílico, qual dos seguintes esquemas de tratamento seria mais apropriado?

RESPOSTA

Opções

A. Metoclopramida e bicarbonato
B. Propantelina e bicarbonato
C. Metoclopramida e acetazolamida
D. Propantelina e acetazolamida
E. Bicarbonato e acetazolamida

Justificativa

A: A metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico e promove a absorção do ácido acetilsalicílico.

B:

C: A metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico e promove a absorção do ácido acetilsalicílico, enquanto a acetazolamida alcaliniza a urina, porém aumenta a distribuição do salicilato no sistema nervoso central (SNC).

D: A propantelina reduz a velocidade de esvaziamento gástrico e a absorção de ácido acetilsalicílico, enquanto a acetazolamida alcaliniza a urina, porém aumenta a distribuição do salicilato no SNC.

E: Ambos aumentam a excreção por meio de alcalinização da urina, porém não exercem nenhum efeito sobre a absorção gástrica.

Resposta correta com explicação

B. Propantelina e bicarbonato

A propantelina retarda o esvaziamento gástrico e a absorção de ácido acetilsalicílico, e o bicarbonato alcaliniza a urina, com aumento da excreção de ácido acetilsalicílico, enquanto diminui a distribuição no SNC.

QUESTÕES

Capítulo 10

10.1 TEMA

O mecanismo e a via de eliminação de um fármaco do corpo constituem um fator importante a ser considerado durante o desenvolvimento e o uso clínico de um fármaco.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fatores **não** afeta o mecanismo envolvido no metabolismo e na excreção de fármacos?

RESPOSTA

Opções

A. A lipoficilidade do fármaco
B. A dose do fármaco administrado
C. A coadministração de outros fármacos e substâncias químicas
D. A via de administração
E. A presença de estereoisômeros

Justificativa

A: Os fármacos lipofílicos não são, em sua maioria, excretados eficientemente no seu estado natural e precisam ser

metabolizados a produtos polares para possibilitar sua excreção na urina.

B:

C: Muitos fármacos são metabolizados pela família de enzimas do citocromo P450, que podem ser induzidas, inibidas ou sujeitas à competição por fármacos coadministrados que afetam a taxa de metabolismo e, portanto, a excreção dos fármacos.

D: Muitos fármacos estão sujeitos a altos níveis de metabolismo de primeira passagem quando administrados por via oral.

E: Diferentes estereoisômeros podem apresentar metabolismos distintos e podem afetar o metabolismo uns dos outros.

Resposta correta com explicação

B. A dose do fármaco administrado.

Embora possa ser necessário variar a dose, dependendo da via de administração e da coadministração de fármacos, para alcançar uma concentração terapêutica e segura, a dose não afeta o mecanismo envolvido no metabolismo ou na via de excreção.

10.2 TEMA

As reações de fase I catalisadas por enzimas P450 são catabólicas e realizam um processo denominado funcionalização, que introduz um grupo reativo para facilitar a conjugação na fase II.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os estágios de funcionalização de fármacos da fase I é correta?

RESPOSTA

Opções

A. O ferro no P450 é reduzido pela aceitação de um elétron proveniente do fármaco

B. O ferro no P450 é oxidado pela adição de um átomo de oxigênio

C. O fármaco é reduzido pela adição de um único próton

D. O fármaco é reduzido pela perda de um elétron

E. O fármaco é oxidado pela adição de um átomo de oxigênio

Justificativa

A: O elétron é doado da NADPH-P450 redutase para o ferro.

B: O ferro combina-se com oxigênio molecular (O^2).

C: O íon ferroso ganha 2 prótons para formar complexos intermediários; a seguir, libera uma molécula de água.

D: A redução é efetuada pelo ganho de elétron.

E:

Resposta correta com explicação

E. O fármaco é oxidado pela adição de um átomo de oxigênio.

Após o metabolismo de fase I, o fármaco, FH, é oxidado para formar FOH.

10.3 TEMA

Para ajudar a absorção ou reduzir a toxicidade, alguns fármacos são administrados na forma de profármaco inativo, que exige metabolismo no corpo para liberar o componente ativo.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções pode reduzir a eficácia terapêutica de um profármaco?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento do metabolismo de fase 1
B. Tabagismo
C. Suco de toranja (*grapefruit*)
D. Polimorfismos genéticos que aumentam a atividade das enzimas microssômicas
E. Coadministração de um agente de indução de enzimas microssômicas

Justificativa

A: Isso aumentaria a taxa de conversão do profármaco no componente ativo.

B: O tabagismo pode induzir a atividade das enzimas P450, aumentando a taxa de metabolismo.

C:

D: Os polimorfismos genéticos podem modificar a atividade das enzimas P450, resultando em taxas mais rápidas (ou mais lentas) de metabolismo.

E: Outros fármacos que induzem as enzimas microssômicas hepáticas aumentarão a taxa de metabolismo.

Resposta correta com explicação

C. Suco de toranja (*grapefruit*).

O suco de toranja inibe as enzimas P450 e, portanto, reduz a taxa de geração do composto ativo (isso pode levar paradoxalmente à toxicidade no caso de fármacos que exijam metabolismo efetivo para a sua inativação).

10.4 TEMA

Alguns fármacos podem induzir, inibir ou competir pelas enzimas P450, afetando a taxa de metabolismo, não apenas de seu próprio metabolismo, mas também daquele de fármacos e substâncias coadministrados.

QUESTÃO

Qual das seguintes situações poderia resultar em toxicidade devido aos efeitos exercidos sobre a função das enzimas microssômicas?

RESPOSTA

Opções

A. Administração de paracetamol a pacientes com alcoolismo
B. Administração de rifampicina a pacientes em uso de varfarina
C. Administração de fenobarbital a recém-nascidos
D. Prescrição de rifampicina a pacientes em uso de contraceptivos orais
E. Omeprazol prescrito concomitantemente com clopidogrel

Justificativa

A:

B: Devido à indução das enzimas hepáticas, a efetividade da varfarina é reduzida, visto que ocorre aumento de sua taxa metabólica.

C: O fenobarbital induz a atividade enzimática e, portanto, é administrado para aumentar a conjugação e a degradação da bilirrubina em recém-nascidos, de modo a evitar a ocorrência de *kernicterus*.

D: Em virtude da indução das enzimas hepáticas, ocorre redução da efetividade dos contraceptivos orais, com consequente risco de gravidez.

E: O omeprazol diminui a atividade das enzimas P450, reduzindo, assim, a conversão do clopidogrel em seu metabólito ativo e, portanto, diminuindo a sua eficácia como antitrombótico.

Resposta correta com explicação

A. Administração de paracetamol a pacientes com alcoolismo.

O etanol induz a atividade enzimática, resultando em aumento do metabolismo do paracetamol a seu metabólito tóxico NAPQI.

Capítulo 11

11.1 TEMA

O conhecimento da farmacocinética é crucial no desenvolvimento de fármacos, visto que permite estimar a eficácia do fármaco, determinar a sua dosagem apropriada e prever a toxicologia. O modelo de compartilhamento único fornece uma estimativa simplificada da distribuição dos fármacos.

QUESTÃO

Em um modelo de compartimento único, qual das seguintes afirmativas é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A concentração inicial do fármaco pode ser calculada multiplicando-se a dose em *bolus* pelo volume de distribuição

B. A maioria dos fármacos exibe cinética de ordem zero, de modo que a velocidade de eliminação é diretamente proporcional à concentração do fármaco

C. A inclinação do gráfico log Cl_{tot} *versus* tempo fornece a constante de velocidade de eliminação

D. A administração crônica de um fármaco com meia-vida longa resulta em rápida obtenção do estado de equilíbrio dinâmico, porém com perfil de eliminação lenta

E. A concentração plasmática do fármaco aumenta e cai de modo aproximadamente exponencial durante a infusão intravenosa constante e a sua interrupção

Justificativa

A: A dose distribui-se uniformemente pelo volume disponível e, portanto, deve ser dividida pelo volume de distribuição.

B: Na cinética de ordem zero, a velocidade de eliminação é constante e independente da concentração.

C: O log da concentração no tempo T (C_t) contra o tempo produz uma inclinação – CL/V – equivalente à constante de velocidade de eliminação.

D: Quanto mais longa for a meia-vida do fármaco, maior o tempo levado para alcançar o estado de equilíbrio dinâmico.

E:

Resposta correta com explicação

E. A concentração plasmática do fármaco aumenta e cai de modo aproximadamente exponencial durante a infusão intravenosa constante e a sua interrupção.

O perfil segue a cinética de primeira ordem aproximando-se do estado de equilíbrio dinâmico, conforme mostrado nos gráficos de concentração plasmática nas Figuras 11.1 e 11.3.

11.2 TEMA

Diferentes esquemas posológicos exercem um efeito sobre a evolução temporal da concentração plasmática do fármaco.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os efeitos de diferentes esquemas posológicos é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A frequência de injeções repetidas afetará a taxa na qual a concentração média no estado de equilíbrio é alcançada
B. São utilizadas doses de ataque para acelerar a obtenção da concentração média no estado de equilíbrio
C. A taxa de absorção de um fármaco a partir do intestino é inversamente proporcional à sua concentração plasmática
D. Em um modelo de cinética zero ou de saturação, a taxa de depuração depende totalmente da dose do fármaco
E. O estado de equilíbrio é alcançado de modo linear, em vez de exponencialmente para fármacos que exibem cinética de saturação

Justificativa

A: O esquema posológico não afeta a concentração média no estado de equilíbrio nem a velocidade com que ela é alcançada.

B:

C: A taxa de absorção é diretamente proporcional à quantidade de fármaco não absorvido.

D: Em um modelo de ordem zero, o fármaco é depurado em uma taxa constante, independentemente de sua concentração.

E: Para fármacos que exibem cinética de saturação, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio com

frequência variam amplamente e de modo imprevisível com a dose e não seguem a regra de proporcionalidade.

Resposta correta com explicação

B. São utilizadas doses de ataque para acelerar a obtenção da concentração média no estado de equilíbrio.

Os fármacos com meia-vida longa podem ser excessivamente lentos, quando administrados por infusão contínua, para alcançar um estado terapêutico em equilíbrio. Nesses casos, pode-se utilizar uma dose de ataque maior para alcançar mais rapidamente uma dose terapêutica.

QUESTÕES

Capítulo 14

14.1 TEMA

A acetilcolina (ACh) exerce seus efeitos por meio de sua ligação a receptores muscarínicos e nicotínicos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os efeitos fisiológicos da ACh é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A ACh provoca vasodilatação geral
B. A ACh provoca secreção das glândulas sudoríferas
C. A ACh que se liga a receptores muscarínicos medeia a transmissão neuronal nos gânglios autônomos
D. Na presença de atropina, a ACh administrada em uma grande dose provoca elevação da pressão arterial
E. A ACh causa redução da frequência cardíaca

Justificativa

A: A ACh estimula a liberação de óxido nítrico a partir do endotélio, que medeia o relaxamento do músculo liso.

B: Embora sejam parte do sistema simpático, as glândulas sudoríferas recebem inervação colinérgica.

C:

D: A atropina bloqueia os receptores muscarínicos, porém não afeta os receptores nicotínicos. A ligação da ACh aos receptores nicotínicos resulta em liberação de epinefrina e em efeitos simpáticos.

E: A ação da ACh por meio dos receptores muscarínicos no sistema parassimpático reduz a frequência e a contratilidade cardíacas.

Resposta correta com explicação

C. A ACh que se liga a receptores muscarínicos medeia a transmissão neuronal nos gânglios autônomos.

Os gânglios autônomos do sistema parassimpático e os gânglios simpáticos são regulados pela ação da ACh sobre os receptores nicotínicos.

14.2 TEMA

A regulação da liberação de ACh das terminações nervosas é fundamental no controle de seus efeitos fisiológicos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes causaria um efeito pós-sináptico prolongado da ACh?

RESPOSTA

Opções

A. Suxametônio

B. Tubocurarina

C. Vesamicol

D. Neostigmina
E. Toxina botulínica

Justificativa

A: O suxametônio atua diretamente sobre os receptores nicotínicos pós-sinápticos, causando despolarização inicial antes do bloqueio ganglionar, independentemente da ACh endógena.

B: Esses agentes bloqueadores não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos da ACh na placa terminal, provocando paralisia motora.

C: O vesamicol é um fármaco experimental que inibe a captação e o acúmulo de ACh nas vesículas pré-sinápticas.

D:

E: A toxina botulínica inibe a liberação de ACh das terminações nervosas pré-sinápticas.

Resposta correta com explicação

D. Neostigmina.

A neostigmina é um agente anticolinesterásico que, portanto, inibe a degradação da ACh na fenda sináptica, prolongando suas ações.

14.3 TEMA

A modulação dos efeitos fisiológicos da ACh pode ser utilizada para benefício terapêutico.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** seria benéfico para a indicação especificada?

RESPOSTA

Opções

A. Uso de atropina no glaucoma
B. Uso de neostigmina na miastenia *gravis*
C. Uso de tiotrópio na doença pulmonar obstrutiva crônica
D. Uso de suxametônio na intubação traqueal
E. Uso de hioscina na cinetose

Justificativa

A:

B: A neostigmina impede a degradação da ACh na fenda pós-sináptica, de modo a aumentar a concentração, e o fármaco pode competir pela sua ligação aos autoanticorpos, produzindo uma resposta dos receptores.

C: O tiotrópio é um antagonista muscarínico utilizado como agente broncodilatador.

D: O suxametônio é utilizado para procedimentos cirúrgicos de curta duração como relaxante muscular.

E: A hioscina apresenta efeito antiemético de ação central.

Resposta correta com explicação

A. Uso de atropina no glaucoma.

A ativação do músculo constritor da pupila por agonistas muscarínicos reduz a pressão intraocular no glaucoma, de modo que os antagonistas aumentariam ainda mais a pressão intraocular.

QUESTÕES

Capítulo 15

15.1 TEMA

As catecolaminas endógenas medeiam uma variedade de efeitos fisiológicos por meio da ativação de diferentes subtipos de receptores e ativação de diferentes vias de sinalização de segundos mensageiros.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os efeitos farmacológicos das catecolaminas endógenas é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A ordem de potência das catecolaminas endógenas nos receptores α é norepinefrina (NE) > epinefrina > isoprenalina

B. Os receptores α_2 atuam principalmente como receptores inibitórios pré-sinápticos

C. Os receptores β_2 são receptores acoplados à proteína G

D. Os receptores α_1 acoplam-se à adenilato ciclase

E. Os receptores β_1 são inotrópicos

Justificativa

A: Os receptores α exibem maior afinidade pela epinefrina; isso é o inverso da potência observada nos receptores β.

B: Os receptores α_2 são predominantemente neuronais e atuam para inibir a liberação de transmissores.

C: Todos os subtipos de receptores noradrenérgicos são receptores acoplados à proteína G.

D:

E: Os receptores β_1 apresentam efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos sobre o coração.

Resposta correta com explicação

D. Os receptores α_1 acoplam-se à adenilato ciclase.

Os receptores α_1 acoplam-se à fosfolipase C (PLC) e provocam elevação do Ca^{2+} intracelular, mediando a vasoconstrição.

15.2 TEMA

A NE é sintetizada nas terminações nervosas e armazenada em vesículas até ser liberada por ativação neuronal.

Questão

Qual das seguintes afirmativas sobre a liberação e o término da transmissão noradrenérgica é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A síntese de NE envolve a hidroxilação de L-dopa

B. O transportador de NE é um cotransportador de Na^+/Cl^-

C. A reserpina aumenta a captação de NE nas vesículas

D. O término do sinal ocorre principalmente como resultado da degradação do transmissor na sinapse
E. As enzimas catecol-*O*-metiltransferases (COMT) estão presentes nas terminações noradrenérgicas para metabolizar as catecolaminas em derivados metoxi

Justificativa

A: A síntese de NE envolve a hidroxilação da L-tirosina.

B:

C: A reserpina bloqueia a captação de NE nas vesículas e provoca depleção do transmissor nas terminações nervosas.

D: O término do sinal ocorre principalmente por recaptação e degradação nas células/terminações nervosas.

E: Monoamina oxidases estão presentes nas terminações nervosas. A COMT só é encontrada na medula da suprarrenal e em outros tecidos.

Resposta correta com explicação

B. O transportador de norepinefrina (NET) é um cotransportador de Na^+/Cl^-.

O NET é específico para o transporte de NE utilizando o gradiente de Na^+ como força impulsora.

15.3 TEMA

A ativação dos adrenorreceptores medeia uma variedade de efeitos fisiológicos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos **não** constitui um efeito fisiológico das catecolaminas endógenas e dos fármacos simpatomiméticos de ação direta?

RESPOSTA

Opções

A. Contração do músculo liso, mediada pelos receptores α_1

B. Relaxamento do músculo liso vascular mediado pelos receptores β_2

C. Contração do músculo detrusor da bexiga mediada pelos receptores β_3

D. Aumento do débito cardíaco mediado pelos receptores β_1

E. Relaxamento brônquico mediado pelos receptores β_2

Justificativa

A: A ativação dos receptores α_1 provoca elevação do Ca^{2+} intracelular e contração do músculo liso, exceto no intestino. O músculo liso vascular é mais afetado por estimulação adrenérgica.

B: A ativação dos receptores β causa relaxamento do músculo liso por meio de aumento do cAMP e redução do Ca^{2+}.

C:

D: A ativação dos receptores β_1 apresenta efeito cronotrópico positivo (aumento da frequência cardíaca) e inotrópico (aumento da força de contração) sobre o coração.

E: O músculo liso brônquico é relaxado por ativação dos receptores β_2.

Resposta correta com explicação

C. Contração do músculo detrusor da bexiga mediada pelos receptores β_3.

A ativação dos receptores β_3 provoca contração do músculo detrusor da bexiga, e os agonistas seletivos são úteis no tratamento da bexiga hiperativa.

15.4 TEMA

Em virtude dos efeitos fisiológicos variáveis dos diferentes subtipos de adrenorreceptores, o desenvolvimento de agentes com seletividade para os subtipos foi de grande importância para maximizar o seu potencial terapêutico.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** seria um tratamento apropriado para a condição prescrita?

RESPOSTA

Opções

A. Prazosina para hipertensão
B. Mirabegrona para bexiga hiperativa
C. Metoprolol para angina
D. Carvedilol para insuficiência cardíaca
E. Propranolol para asma

Justificativa

A: A prazosina é um antagonista α_1-seletivo, de modo que provoca vasodilatação efetiva, sem taquicardia.

B: A mirabegrona é um agonista seletivo dos receptores β_3, que medeia a contração do músculo detrusor da bexiga e reduz a micção.

C: O uso de antagonistas β na angina reduz a demanda sobre o coração, possibilitando a recuperação.

D: Embora os antagonistas β agravem teoricamente a insuficiência cardíaca, foi demonstrado que a sua administração em baixas doses a pacientes bem compensados, particularmente com antagonistas não seletivos, tem efeito benéfico.

E:

Resposta correta com explicação

E. Propranolol para asma.

O propranolol é um antagonista não seletivo dos receptores β, de modo que a sua administração resultaria em contração prolongada do músculo liso e broncoconstrição.

15.5 TEMA

Muitas condições patológicas estão associadas a um desequilíbrio dos níveis de catecolaminas no corpo. Os agentes terapêuticos cuja ação consiste em modular a liberação e a recaptação de catecolaminas das terminações nervosas demonstraram ser eficazes em uma variedade de condições.

QUESTÃO

Que agentes devem reduzir/suprimir os efeitos da NE?

RESPOSTA

Opções

A. Guanetidina
B. Anfetamina
C. Antidepressivos tricíclicos
D. Cocaína
E. Inibidores da monoamina oxidase (MAO)

Justificativa

A:

B: A anfetamina descola a NE nas vesículas, que podem extravasar das terminações nervosas e atuar pós-sinapticamente, amplificando as respostas mediadas pela NE.

C: Os antidepressivos tricíclicos (ADT), como a imipramina, inibem a recaptação de NE pelo NET, prolongando a duração da NE na sinapse.

D: A cocaína atua aumentando a transmissão simpática e, portanto, potencializa os efeitos da NE.

E: A monoamina oxidase é responsável pelo metabolismo e pela degradação da NE; por conseguinte, inibidores dessa enzima prolongariam os efeitos da NE.

Resposta correta com explicação

A. Guanetidina.

Este fármaco inibe a liberação de NE e provoca depleção da amina nas terminações nervosas.

Capítulo 16

16.1 TEMA

A 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um importante neurotransmissor e hormônio que regula uma variedade de funções fisiológicas no corpo.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a biossíntese, a distribuição e o metabolismo da 5-HT é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A 5-HT surge a partir de uma via de síntese semelhante à norepinefrina e é sintetizada a partir da tirosina nas células cromafins e nos neurônios

B. O precursor é descarboxilado nas plaquetas pela enzima ácido L-aromático descarboxilase para formar 5-HT ativa

C. A presença de níveis elevados de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina é diagnóstica de síndrome carcinoide

D. As plaquetas apresentam um mecanismo de captação efetivo, de modo que podem acumular 5-HT de origem dietética no sangue

E. A concentração sérica de 5-HT do sangue coagulado é baixa, devido à perda dos grânulos plaquetários durante a agregação

Justificativa

A: A via é semelhante, porém o precursor da 5-HT é o triptofano.

B. As plaquetas captam a 5-HT já sintetizada, porém não a sintetizam *in situ*.

C:

D: A maior parte da 5-HT dietética é rapidamente metabolizada, de modo que as plaquetas captam a 5-HT recém-sintetizada a partir das células cromafins intestinais.

E: Devido à perda de 5-HT dos grânulos plaquetários, a concentração sérica de 5-HT no sangue coagulado é elevada.

Resposta correta com explicação

C. A presença de níveis elevados de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina é diagnóstica de síndrome carcinoide.

A 5-HT é metabolizada pela monoamina oxidase A e, em seguida, oxidada a 5-HIAA. Por conseguinte, os níveis de 5-HIAA na urina fornecem uma indicação dos níveis de 5-HT no sangue circulante.

16.2 TEMA

A complexidade dos efeitos fisiológicos da 5-HT é reforçada pela existência de muitos subtipos de receptores, e a farmacologia de muitos deles ainda não está totalmente elucidada.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** constitui uma resposta caracterizada de subtipos de receptores de 5-HT.

RESPOSTA

Opções

A. Os receptores 5-HT_{1A} atuam como receptores pré-sinápticos inibitórios no sistema nervoso central (SNC)

B. A ativação dos receptores 5-HT_{1B} resulta em vasodilatação dos vasos sanguíneos cerebrais

C. Os receptores 5-HT_3 medeiam a percepção sensorial

D. Os receptores 5-HT_4 medeiam o peristaltismo

E. Os receptores 5-HT_{2A} medeiam grande parte do efeito periférico da 5-HT sobre o músculo liso

Justificativa

A: Os receptores 5-HT_{1A} são receptores inibitórios neuronais acoplados a G_1/G_0 no SNC, que regulam o humor e o sono.

B:

C: Os receptores 5-HT_3 são canais iônicos operados por ligantes, que são envolvidos na percepção sensorial.

D: Os receptores 5-HT_4 são acoplados a G_s ligada à adenilato ciclase e são excitatórios, causando aumento da motilidade intestinal.

E: Os receptores 5-HT_{2A} estão ligados à fosfolipase C (PLC) e ao inositol (1,4,5) trifosfato (IP_3) e medeiam a contração do músculo liso.

Resposta correta com explicação

B. A ativação dos receptores 5-HT_{1B} resulta em vasodilatação dos vasos sanguíneos cerebrais.

O receptor 5-HT_{1B} inibitório pré-sináptico, que sinaliza por meio da adenilato ciclase, resulta em vasodilatação dos vasos sanguíneos cerebrais, de modo que os agonistas constituem fármacos antienxaqueca efetivos.

16.3 TEMA

A etiologia e a fisiopatologia da enxaqueca não estão totalmente elucidadas, porém obtém-se melhora da condição pela manipulação das vias serotoninérgicas.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** deveria ser utilizado terapeuticamente para reduzir os sintomas de uma crise de enxaqueca?

RESPOSTA

Opções

A. Ergotamina
B. Rizatriptana
C. Pizotifeno
D. Lasmiditana
E. Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Justificativa

A: A ergotamina é um antagonista/agonista parcial nos receptores 5-HT_1, que medeia a vasoconstrição e, portanto, reduz a vasodilatação induzida pela enxaqueca.

B: A rizatriptana é um agonista dos receptores 5-$HT_{1B/D}$, que causa vasoconstrição e, portanto, reduz a vasodilatação mediada pela enxaqueca.

C:

D: A lasmiditana é um agonista $5\text{-}HT_{1F}$ efetivo para impedir crises de enxaqueca.

E: Os AINE são utilizados pelas suas propriedades analgésicas em enxaqueca.

Resposta correta com explicação

C. Pizotifeno.

O pizotifeno, um antagonista $5\text{-}HT_2$, pode ser utilizado de modo profilático para prevenção das crises de enxaqueca, mas não terapeuticamente.

Capítulo 17

17.1 TEMA

A descoberta do papel dos nucleosídios e dos nucleotídios como moléculas de sinalização extracelular abriu um novo campo farmacológico, cujas complexidades estão apenas começando a ser desvendadas.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os receptores de purinas é correta?

RESPOSTA

Opções

A. Os receptores P2X são metabotrópicos
B. Os receptores P2X são canais iônicos controlados por ATP
C. Os receptores P2Y são seletivos para o ADP
D. Os receptores P2Y estão diretamente ligados a canais de K^+
E. Muitos receptores P2X são receptores órfãos

Justificativa

A: Os receptores P2X são canais catiônicos controlados por ATP ionotrópicos.

B:

C: Os receptores P2Y respondem a vários nucleotídios de adenina, com preferência pelo ATP em comparação com ADP e AMP; entretanto, alguns podem se ligar a pirimidinas, como UTP.

D: Os receptores P2Y são acoplados à proteína G e sinalizam por meio da fosfolipase C (PLC) ou do cAMP.

E: Os ligantes de muitos receptores P2Y ainda não foram identificados e, consequentemente, são classificados como receptores órfãos.

Resposta correta com explicação

B. Os receptores P2X são canais iônicos controlados por ATP.

Trata-se de receptores ionotrópicos multiméricos.

17.2 TEMA

Foi demonstrado que as purinas medeiam uma ampla variedade de funções fisiológicas e, portanto, foram implicadas em vários estados patológicos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre as funções fisiológicas das purinas é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A adenosina inibe a contração cardíaca e é utilizada terapeuticamente na taquicardia supraventricular

B. A teofilina mostra-se útil no tratamento da asma, visto que ela antagoniza a broncoconstrição mediada pela adenosina

C. A cafeína exerce parte de seu efeito estimulador por meio do bloqueio dos receptores A_{2A} centrais

D. Os antagonistas dos receptores $P2Y_{12}$ são agentes antitrombóticos úteis, visto que eles bloqueiam a agregação plaquetária mediada pelo ADP

E. O ácido acetilsalicílico inibe a nocicepção mediada pelo ATP nos neurônios aferentes, mediados pelos receptores P2Y

Justificativa

A: A adenosina é administrada na forma de injeção em *bolus* de ação curta, visto que é considerada mais segura do que os antagonistas β.

B: A adenosina, que atua nos receptores A_1, causa broncoconstrição, promove a liberação de mediadores dos mastócitos, causa aumento da secreção de muco e ativação dos leucócitos, e esses efeitos são bloqueados pelo antagonista 1, a teofilina.

C: A adenosina, que atua por meio dos receptores A_1 e A_{2A}, exerce efeito inibitório sobre muitos neurônios do sistema nervoso central, que é bloqueado pela cafeína.

D: O ADP liberado das vesículas plaquetárias estimula a agregação por meio dos receptores $P2Y_{12}$.

E:

Resposta correta com explicação

E. O ácido acetilsalicílico inibe a nocicepção mediada pelo ATP nos neurônios aferentes, mediados pelos receptores P2Y.

A nocicepção mediada pelo ATP envolve a liberação de prostaglandinas após a ativação dos receptores $P2X_2$ e $P2X_3$.

QUESTÕES

Capítulo 20

20.1 TEMA

A descoberta dos receptores canabinoides e seus ligantes endógenos abriu uma nova área de potencial terapêutico.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos **não** é um efeito farmacológico da ativação dos receptores CB_1?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da atividade dos canais de cálcio operados por voltagem (VOC)
B. Hiperpolarização da terminação nervosa pré-sináptica
C. Aumento da atividade do canal de potássio retificador de entrada
D. Efeitos sobre a transcrição gênica mediados por meio de ativação da proteinoquinase ativada por mitógenos (MAPK)
E. Diminuição da função pós-sináptica

Justificativa

A:

B: Os receptores CB_1 atuam por meio de G_i/G_0 para diminuir a adenilato ciclase (AC) e os canais de VOC e para aumentar os canais de potássio retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK), causando hiperpolarização da membrana.

C: Os receptores CB_1 ativam os canais de potássio retificadores de entrada acoplados à proteína G.

D: Os receptores CB_1 causam ativação direta da via de sinalização da MAPK.

E: Os receptores CB_1 diminuem a função pós-sináptica, reduzindo a liberação de transmissores das terminações nervosas.

Resposta correta com explicação

A. Aumento da atividade dos canais VOC.

A ativação dos receptores CB_1 causa inibição do influxo de cálcio para diminuir a liberação de transmissores das terminações nervosas.

20.2 TEMA

As pesquisas sobre o mecanismo que controla a síntese, a liberação e as ações dos canabinoides endógenos ajudaram a compreender esse complexo sistema de sinalização.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) é correta?

RESPOSTA

Opções

A. O 2-AG é pré-sintetizado nos neurônios e armazenado até que se torne necessário

B. A síntese é estimulada após uma queda na concentração intracelular de cálcio
C. O 2-AG atua como mensageiro retrógrado para inibir a transmissão excitatória nas células piramidais do hipocampo
D. O 2-AG inibe a supressão da transmissão excitatória mediada por GABA
E. Após sua recaptação, o 2-AG é metabolizado nos neurônios pós-sinápticos

Justificativa

A: Os canabinoides endógenos são sintetizados quando há demandas (à semelhança dos eicosanoides).

B: A síntese é realizada por enzimas semelhantes à N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD) sensíveis ao cálcio, que são ativadas por elevação do cálcio intracelular.

C: O 2-AG atua como mensageiro retrógrado, inibindo a supressão da transmissão excitatória mediada por GABA.

D:

E: O 2-AG é liberado pelos neurônios pós-sinápticos na fenda sináptica, em que é captado nos neurônios pré-sinápticos e metabolizado.

Resposta correta com explicação

D. O 2-AG inibe a supressão da transmissão excitatória mediada por GABA.

A ativação das células piramidais do hipocampo causa um fluxo retrógrado de supressão nos neurônios GABA inibitórios.

20.3 TEMA

Os efeitos farmacológicos dos endocanabinoides são complexos e ainda não foram totalmente elucidados. Entretanto, foram implicados na redução da percepção sensorial, levando ao interesse no seu uso potencial como agentes analgésicos e ansiolíticos.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** teria benefício potencial para analgesia?

RESPOSTA

Opções

A. UCM-707
B. Rimonabanto
C. Inibidores da ácido graxo amido-hidrolase (FAAH)
D. Anandamida
E. Sativex® (extrato de *Cannabis*)

Justificativa

A: UCM-707 é um inibidor seletivo da captação, que prolongaria os efeitos dos canabinoides endógenos.

B:

C: FAAH é a principal enzima envolvida no metabolismo dos endocanabinoides. Inibidores dessa enzima estão sendo investigados como agentes analgésicos potenciais.

D: Anandamida é um agonista endógeno do receptor CB_1, que medeia efeitos analgésicos.

E: Sativex® é um agonista CB_1 utilizado para reduzir a dor e a espasticidade associadas à esclerose múltipla.

Resposta correta com explicação

B. Rimonabanto.

Os canabinoides endógenos foram implicados na promoção da ingestão de alimentos e ganho de peso. Por conseguinte, foram desenvolvidos antagonistas de CB_1, como o rimonabanto, como agentes antiobesidade potenciais.

QUESTÕES

Capítulo 21

21.1 TEMA

O óxido nítrico (NO) foi identificado como mediador de sinalização essencial em vias cardiovasculares, neuronais e imunológicas.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos fisiológicos aumentaria o relaxamento do músculo liso vascular mediado por NO?

RESPOSTA

Opções

A. Norepinefrina atuando sobre os vasos com endotélio intacto

B. Indutores da enzima óxido nítrico sintase $(NOS)_1$

C. Níveis aumentados de L-arginina na presença de endotélio funcional

D. Aumento da ativação da calmodulina

E. Aumento da atividade da proteinoquinase C (PKC)

Justificativa

A: A norepinefrina geralmente causa vasoconstrição e não estimula a produção de NO.

B: A enzima NOS_1 é encontrada nos neurônios e, portanto, não afeta o tônus vascular.

C: O substrato L-arginina está habitualmente presente em excesso e, portanto, não constitui um fator limitante de velocidade na biossíntese de NO.

D:

E: A PKC fosforila a NOS no domínio de ligação da calmodulina, diminuindo, assim, a sua sensibilidade à calmodulina.

Resposta correta com explicação

D. Aumento da ativação da calmodulina.

A ligação do cálcio à calmodulina forma um complexo ativo, que provoca ativação das enzimas NOS e geração do relaxante vascular, NO.

21.2 TEMA

Vários agentes farmacológicos têm sido utilizados no laboratório para investigar os efeitos fisiológicos do NO.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes é utilizado no laboratório para inibir as respostas mediadas pelo NO?

RESPOSTA

Opções

A. Nitroprussiato

B. N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA)

C. Ativadores da dimetilarginina dimetilamino hidrolase (DDAH)

D. Sildenafila

E. Dimetilarginina assimétrica (ADMA)

Justificativa

A: O nitroprusssiato é um doador de NO direto.

B:

C: A DDAH é uma enzima-chave envolvida no metabolismo do inibidor endógeno ADMA. Assim, a ativação da enzima pode potencializar os efeitos do NO.

D: A sildenafila é um inibidor da fosfodiesterase tipo V e potencializa a ativação do cGMP mediada pelo NO.

E: A ADMA é um inibidor endógeno da NOS e, em geral, não é utilizada experimentalmente.

Resposta correta com explicação

B. L-NMMA.

A L-NMMA é um análogo da arginina e um inibidor competitivo da NOS.

21.3 TEMA

A desregulação da sinalização mediada pelo NO foi implicada em vários estados patológicos.

QUESTÃO

Qual das seguintes condições pode ser potencializada pela produção excessiva de NO?

RESPOSTA

Opções

A. Disfunção erétil

B. Trombose

C. Demência

D. Hipercolesterolemia
E. Eclâmpsia

Justificativa

A: A disfunção erétil tem sido atribuída a uma redução da liberação endotelial de NO.

B: O NO inibe a agregação plaquetária, reduzindo, assim, a formação de trombo.

C:

D: Foi detectada redução na biossíntese e na liberação de NO em pacientes com hipercolesterolemia.

E: A incapacidade de aumentar a biossíntese de NO durante a gravidez pode levar à eclâmpsia.

Resposta correta com explicação

C. Demência.

Foi constatado que o aumento dos níveis de NO no sistema nervoso central é neurotóxico, de modo que os inibidores da síntese de NO podem constituir agentes neuroprotetores potenciais.

QUESTÕES

Capítulo 23

23.1 TEMA

O endotélio vascular atua como barreira entre o plasma e o líquido extracelular e, além disso, é responsável pela liberação de vários peptídios vasoativos, que regulam a função vascular e o tônus.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre mediadores endoteliais é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A prostaciclina que atua sobre os receptores de tromboxano causa vasodilatação e inibe a agregação plaquetária

B. A prostaglandina H_2 (PGH_2) é um vasodilatador direto, que inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas

C. O óxido nítrico (NO) atua por meio do cAMP, causando relaxamento do músculo liso vascular

D. A endotelina é um potente vasodilatador

E. Os fatores de hiperpolarização derivados do endotélio (EDHF) medeiam o relaxamento por meio da ativação dos canais de K

dependentes de cálcio

Justificativa

A: A prostaciclina que atua sobre os receptores de prostaciclina IP provoca vasodilatação e inibe a agregação plaquetária.

B: A PGH_2 atua por meio dos receptores de tromboxano (TP) para mediar a vasoconstrição. Em contrapartida, a prostaglandina E_2 é um vasodilatador direto, que inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas.

C: O NO atua por meio do cGMP, causando relaxamento do músculo liso vascular.

D: A endotelina é um potente vasoconstritor.

E:

Resposta correta com explicação

E. Os EDHF medeiam o relaxamento por meio da ativação dos canais de K^+ dependentes de cálcio.

Os EDHF causam hiperpolarização pela ativação dos canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} nas células endoteliais.

23.2 TEMA

O sistema renina-angiotensina desempenha importante papel regulador no controle da excreção de Na^+, do volume de líquidos e do tônus vascular.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o sistema renina-angiotensina é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. O peptídio natriurético atrial (ANP) diminui a liberação de renina

B. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é uma enzima endotelial, ligada à membrana, envolvida na conversão do angiotensinogênio em angiotensina I

C. A PGI_2 pode mediar a vasoconstrição pela estimulação da liberação de renina

D. A secreção de aldosterona é mediada pela angiotensina III

E. A liberação aumentada de norepinefrina é mediada pela ligação da angiotensina II a receptores de $angiotensina_1$ (AT_1)

Justificativa

A: O ANP atua ao inibir a liberação de renina, promovendo, assim, a excreção de Na^+.

B:

C: Embora a PGI_2 possa exercer um efeito direto sobre o relaxamento do músculo liso vascular, essa ação é mantida em equilíbrio pela sua capacidade de aumentar a secreção de renina.

D: A angiotensina III estimula a secreção de aldosterona pelo córtex da suprarrenal.

E: A ativação da angiotensina II intensifica a atividade simpática ao aumentar a liberação de norepinefrina das terminações nervosas.

Resposta correta com explicação

B. A ECA é uma enzima endotelial ligada à membrana, envolvida na conversão do angiotensinogênio em angiotensina I.

A ECA medeia a conversão do precursor inativo angiotensina I no peptídio ativo, a angiotensina II.

23.3 TEMA

Os fármacos vasodilatadores desempenham importante papel no tratamento dos distúrbios cardíacos e da hipertensão.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o mecanismo de ação dos fármacos vasodilatadores é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. O nifedipino é um antagonista dos canais de cálcio do tipo L, que atua preferencialmente no relaxamento do músculo liso vascular

B. O nicorandil ativa os canais de K_{ATP} hiperpolarizantes e contribui para a atividade doadora de NO

C. O captopril inibe a liberação de renina, causando redução da vasoconstrição mediada por angiotensina em pacientes hipertensos

D. A valsartana é um antagonista do receptor AT_1

E. A hidralazina bloqueia a ação da liberação de cálcio mediada por IP_3 do retículo sarcoplasmático

Justificativa

A: O nifedipino provoca vasodilatação arterial, bloqueando os canais de cálcio do tipo L no músculo liso vascular.

B: O nicorandil relaxa o músculo liso ao abrir os canais de K_{ATP}, porém apresenta atividade secundária como doador de NO.

C:

D: A valsartana é um bloqueador do receptor de angiotensina, que é utilizada no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca.

E: A hidralazina atua sobre as artérias e as arteríolas, reduzindo a vasoconstrição por meio de sua ação sobre a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático.

Resposta correta com explicação

C. O captopril inibe a liberação de renina, causando redução da vasoconstrição mediada por angiotensina em pacientes hipertensos.

O captopril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina e, portanto, bloqueia a geração e os efeitos "a jusante" da angiotensina II.

23.4 TEMA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas de falta de ar, fadiga e edema, e deve-se a um débito cardíaco que é inadequado para suprir as necessidades metabólicas do organismo.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** deve ser administrado a um paciente com insuficiência cardíaca?

RESPOSTA

Opções

A. Trastuzumabe
B. Furosemida
C. Metoprolol
D. Ramipril
E. Espironolactona

Justificativa

A:

B: A furosemida é um diurético de alça, que aumenta a natriurese e a excreção de água, particularmente em pacientes com edema pulmonar.

C: O metoprolol é um antagonista dos receptores β, que é útil em baixas doses para inibir a liberação contraproducente de renina. Esse fármaco também reduz a carga de trabalho cardíaco.

D: O ramipril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina e, portanto, reduz a angiotensina II de rebote e a hipertensão associada.

E: A espironolactona é um antagonista do receptor de aldosterona, que diminui a reabsorção nos túbulos distais.

Resposta correta com explicação

A. Trastuzumabe.

Em virtude da presença de receptores HER2 no tecido cardíaco, a administração de trastuzumabe a pacientes com doença cardíaca está contraindicada devido à cardiotoxicidade.

QUESTÕES

Capítulo 26

26.1 TEMA

A eritropoese efetiva é essencial para a manutenção da distribuição do oxigênio e a prevenção de anemia.

QUESTÃO

A deficiência de qual dos seguintes fatores **não** levaria a uma redução da eritropoese e anemia associada?

RESPOSTA

Opções

A. Ferro
B. Vitamina B_{12}
C. Eritropoetina
D. Fator estimulante de colônias (CSF)
E. Ácido fólico

Justificativa

A: O ferro é necessário no componente heme da hemoglobina para a ligação e o transporte do oxigênio.

B: A vitamina B_{12} é necessária para a diferenciação dos eritroblastos e a formação dos eritrócitos.

C: A eritropoetina é um hormônio liberado pelos rins para estimular a produção de eritrócitos.

D:

E: O ácido fólico é necessário para a síntese de DNA e os precursores dos eritrócitos normais.

Resposta correta com explicação

D. CSF.

Os CSF são necessários para produção de leucócitos.

26.2 TEMA

O ferro é um componente fundamental da hemoglobina, e a sua ingestão dietética regular é importante na manutenção dos níveis de hemoglobina.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a captação e o transporte de ferro é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. O conteúdo de ferro do organismo é inteiramente controlado pela taxa de absorção

B. É necessário que o ferro esteja na forma férrica para ser absorvido no intestino delgado

C. O ácido ascórbico aumenta a absorção de ferro pela formação de quelatos solúveis

D. O ferro é transportado pelo organismo ligado à transferrina

E. O ferro é armazenado nos fagócitos mononucleares, na forma de ferritina

Justificativa

A: O ferro não apresenta nenhum mecanismo de excreção regulado, de modo que seus níveis são controlados, em grande parte, por meio de ingestão e absorção.

B:

C: O ácido ascórbico desloca o ferro do carreador de mucoproteína no estômago para formar quelatos solúveis de baixo peso molecular que podem ser absorvidos no intestino delgado. Além disso, reduz o ferro férrico à sua forma ferrosa.

D: O ferro é transportado no plasma ligado à transferrina, uma β-globulina com dois sítios de ligação para o ferro no estado férrico.

E: O ferro é armazenado no corpo na forma de ferritina solúvel, que é encontrada em todas as células, porém em altas concentrações nos fagócitos mononucleares no fígado, no baço e na medula óssea.

Resposta correta com explicação

B. É necessário que o ferro esteja na forma férrica para ser absorvido no intestino delgado.

É necessário que o ferro esteja no estado ferroso reduzido para ser absorvido.

26.3 TEMA

Foram desenvolvidos vários agentes terapêuticos para o tratamento da anemia.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** seria um agente de escolha apropriado?

RESPOSTA

Opções

A. Desferroxamina no tratamento das talassemias
B. Hidroxocobalamina para a anemia perniciosa
C. Sulfato ferroso para as anemias megaloblásticas
D. Darbepoetina para doença renal crônica
E. Hidroxicarbamida para a anemia hemolítica

Justificativa

A: A desferroxamina é um quelante de ferro, que é utilizada no tratamento da sobrecarga de ferro nas anemias hemolíticas crônicas.

B: A hidroxocobalamina é uma preparação intravenosa de vitamina B_{12} utilizada em pacientes com má absorção de vitamina B_{12} dietética.

C:

D: A darbepoetina é uma forma hiperglicosilada de eritropoetina recombinante, utilizada em pacientes com produção deficiente de eritropoetina.

E: A hidroxicarbamida é um fármaco citotóxico, que inibe a síntese de DNA e a formação de eritrócitos.

Resposta correta com explicação

C. Sulfato ferroso para as anemias megaloblásticas.

As anemias megaloblásticas são causadas principalmente pela deficiência de ácido fólico. O sulfato ferroso é utilizado para a deficiência de ferro.

QUESTÕES

Capítulo 28

28.1 TEMA

A pele é um órgão abundante e complexo. O conhecimento de sua estrutura e função é fundamental para compreender diversos estados patológicos e seu potencial terapêutico como local de ação e absorção de fármacos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a função fisiológica da pele é correta?

RESPOSTA

Opções

A. As células écrinas secretam suor sob controle colinérgico
B. Os linfócitos epiteliais constituem as células imunes fundamentais na proteção contra microrganismos invasores
C. O colecalciferol é sintetizado no estrato córneo pela ação da irradiação ultravioleta B (UVB)
D. Os corpúsculos de Meissner detectam a pressão exercida sobre a pele
E. A inervação parassimpática regula a vasodilatação arteriolar e a perda de calor

Justificativa

A:

B: Tipos de células dendríticas, denominadas células de Langerhans, constituem os principais mediadores celulares da vigilância imunológica.

C: O colecalciferol é sintetizado no estrato basal e estrato espinhoso pela ação da UVB.

D: A pressão é detectada pelos corpúsculos de Paccini.

E: O sistema nervoso simpático controla a termorregulação da pele.

Resposta correta com explicação

A. As células écrinas secretam suor sob controle colinérgico.

As glândulas sudoríferas (écrinas) são controladas por inervação colinérgica.

28.2 TEMA

Devido à função da pele como barreira protetora física, a perda na integridade da estrutura da pele pode resultar em diversas condições patológicas, em virtude de perda da umidade e de entrada de microrganismos.

QUESTÃO

A psoríase pode ser diferenciada de outras doenças da pele por meio de qual das seguintes características?

RESPOSTA

Opções

A. Pápulas e elevações
B. Hiperemia crônica
C. Aparecimento em superfícies flexoras

D. Prurido
E. Hiperproliferação dos queratinócitos

Justificativa

A: São mais características da urticária. A psoríase apresenta placas descamativas.

B: Característica da rosácea.

C: Característica do eczema atrás dos joelhos e cotovelos. A psoríase ocorre mais comumente nas superfícies extensoras.

D: Frequentemente presente, porém não tão predominante quanto no eczema.

E:

Resposta correta com explicação

E. Hiperproliferação de queratinócitos.

A hiperproliferação dos queratinócitos é acompanhada de inflamação e acúmulo de pele morta descamativa.

28.3 TEMA

Foi também demonstrada a importância das vitaminas A e D na manutenção da fisiologia e função da pele. Por conseguinte, alterações nos níveis dessas vitaminas podem resultar em distúrbios patológicos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre as vitaminas A e D relacionadas com a função da pele é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A vitamina D_3 é sintetizada na pele a partir da luz solar
B. A vitamina A proveniente da alimentação é convertida em ácido retinoico
C. A vitamina A e seus análogos promovem proliferação dos queratinócitos e ativação dos leucócitos
D. Os retinoides ligam-se a receptores nucleares para regular a transcrição gênica, diminuindo a secreção das glândulas sebáceas e a produção de sebo
E. A vitamina D atua para diminuir a proliferação dos queratinócitos e inibir a ativação das células T

Justificativa

A: O colecalciferol (vitamina D_3) é sintetizado na pele, na presença de luz solar.

B: A vitamina A da alimentação é convertida em retinol no intestino e, em seguida, pode sofrer oxidação irreversível a ácido retinoico.

C:

D: A vitamina A, por meio de sua ligação aos receptores intracelulares, atua como fator de transcrição para regular a transcrição gênica. As proteínas expressas atuam para reduzir a secreção glandular.

E: À semelhança da vitamina A, a vitamina D também exerce efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios sobre a pele.

Resposta correta com explicação

C. A vitamina A e seus análogos promovem proliferação dos queratinócitos e ativação dos leucócitos.

A isotretinoína, um análogo retinoide da vitamina A, promove a diferenciação dos queratinócitos, diminuindo, assim, o crescimento e a

divisão celulares e a ativação dos leucócitos, reduzindo a inflamação.

28.4 TEMA

As preparações de glicocorticoides de uso tópico são frequentemente utilizadas no tratamento de condições inflamatórias da pele.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o seu uso clínico é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A aplicação tópica pode causar vasodilatação e rubor
B. A interrupção rápida da terapia com esteroides pode causar hipersensibilidade aos glicocorticoides endógenos
C. O butirato de hidrocortisona é preferido à hidrocortisona padrão para o tratamento da psoríase
D. As preparações são frequentemente formuladas em soluções aquosas para aumentar a hidratação da pele
E. Os efeitos imunossupressores dos glicocorticoides são úteis no tratamento da acne

Justificativa

A: A aplicação tópica pode causar vasoconstrição e branqueamento, embora o mecanismo envolvido não seja conhecido.

B: A terapia com esteroides tópicos pode causar supressão da liberação de glicocorticoides endógenos. Por conseguinte, a rápida interrupção desses fármacos pode causar rebote agressivo da doença.

C:

D: A absorção do fármaco através da pele é mais efetiva se for de natureza hidrofóbica, de modo que os glicocorticoides são frequentemente derivados a ésteres de ácidos graxos para ajudar a absorção.

E: Por serem de natureza imunossupressora, os glicocorticoides estão contraindicados para a acne na presença de infecção concomitante.

Resposta correta com explicação

C. O butirato de hidrocortisona é preferido à hidrocortisona padrão para o tratamento da psoríase.

A esterificação com butirato aumenta a hidrofobicidade e, portanto, a potência da formulação.

QUESTÕES

Capítulo 30

30.1 TEMA

Uma das principais funções dos rins consiste em regular a reabsorção de Na^+ com reabsorção concomitante de água para manter a homeostasia.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o mecanismo e o local de reabsorção de Na^+ é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A reabsorção de Na^+ pelos túbulos é impulsionada, em grande parte, pela expressão de Na^+/K^+ sobre as membranas apicais

B. A maior parte do Na^+ filtrado é reabsorvida no túbulo distal

C. No ramo ascendente da alça de Henle, o Na^+ é transportado através da membrana apical por um antiportador de Na^+/Cl^-

D. A troca de Na^+/H^+ facilita a reabsorção de bicarbonato

E. A absorção de Na^+ no túbulo distal é acompanhada de reabsorção de água

Justificativa

A: A reabsorção de Na^+ a partir do lúmen é mediada, em grande parte, pela troca de Na^+/H^+, impulsionada pelo gradiente de concentração criado pela Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral.

B: A maior parte do Na^+ filtrado é reabsorvida no túbulo proximal.

C: No ramo ascendente da alça de Henle, o Na^+ é reabsorvido por meio de um cotransportador de $Na^+/K^+/Cl^-$.

D:

E: O túbulo distal é, em grande parte, impermeável à água.

Resposta correta com explicação

D. A troca de Na^+/H^+ facilita a reabsorção de bicarbonato.

O H^+ trocado combina-se com o HCO_3^- no lúmen, formando ácido carbônico, que se dissocia em água e dióxido de carbono, que pode ser absorvido. A recombinação a ácido carbônico nas células tubulares e a ionização possibilitam a reabsorção de íons bicarbonato.

30.2 TEMA

A pressão arterial e o equilíbrio eletrolítico são mantidos por meio da regulação da reabsorção de eletrólitos (Na^+) e água. Os fatores que afetam a reabsorção de água irão alterar o volume e a concentração de urina.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções levaria à excreção de uma urina mais diluída?

RESPOSTA

Opções

A. Etanol
B. Aumento na secreção do hormônio antidiurético
C. Nicotina
D. Tiazídicos
E. Aumento na expressão de aquaporina

Justificativa

A:

B: O ADH aumenta a expressão dos canais de aquaporina e, portanto, a reabsorção de água.

C: A nicotina aumenta a secreção de ADH, aumentando, assim, a reabsorção de água.

D: Os tiazídicos diminuem a reabsorção de Na^+ e de Cl^- no túbulo distal, mantendo uma alta concentração de eletrólitos na urina excretada.

E: A expressão dos canais de aquaporina nos túbulos e ductos coletores facilita a reabsorção de água, concentrando, assim, a urina excretada.

Resposta correta com explicação

A. Etanol.

O etanol inibe a liberação de ADH, com consequente redução da reabsorção de água, resultando em quantidades aumentadas de urina diluída.

30.3 TEMA

Os diuréticos aumentam a excreção de Na^+ e de H_2O, reduzindo o volume sanguíneo e a pressão arterial, de modo que são agentes valiosos no tratamento de uma variedade de distúrbios cardiovasculares e hipertensivos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o uso terapêutico dos diuréticos é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A furosemida é benéfica no edema pulmonar agudo, visto que ela inibe o cotransportador de Na/Cl^- no túbulo distal, aumentando a excreção de Na^+ e H_2O

B. A bendroflumetiazida é o fármaco de escolha na insuficiência cardíaca crônica, visto que apresenta uma ação mais leve do que um diurético de alça

C. A hidroclorotiazida constitui o fármaco de escolha no tratamento da hipertensão nos indivíduos idosos com risco de osteoporose, em virtude de seus efeitos de preservação do Ca^{2+}

D. A disfunção erétil constitui um efeito colateral comum do tratamento com espironolactona

E. Antagonistas da aldosterona devem ser prescritos juntamente com suplementos de potássio em pacientes com insuficiência cardíaca

Justificativa

A: A furosemida é efetiva no edema pulmonar agudo, porém atua sobre o ramo ascendente espesso, inibindo o carreador de $Na^+/K^+/2Cl^-$.

B: Os tiazídicos apresentam ação mais leve que os diuréticos de alça e, portanto, são utilizados na hipertensão leve, quando há necessidade de diurese mais limitada.

C:

D: Trata-se de um efeito colateral observado com o uso dos diuréticos tiazídicos.

E: Os antagonistas da aldosterona representam alto risco de hiperpotassemia, portanto, não devem ser administrados suplementos contendo potássio.

Resposta correta com explicação

C. A hidroclorotiazida constitui o fármaco de escolha no tratamento da hipertensão nos indivíduos idosos com risco de osteoporose, em virtude de seus efeitos de preservação do Ca^{2+}.

Em comparação com os diuréticos de alça, os tiazídicos causam um nível reduzido de excreção de Ca^{2+}.

QUESTÕES

Capítulo 31

31.1 TEMA

As células parietais do estômago secretam ácido clorídrico para ajudar a digestão e matar os patógenos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes mediadores proporciona o principal estímulo para a secreção de ácido gástrico?

RESPOSTA

Opções

A. Acetilcolina, que atua sobre os receptores M_2

B. Histamina, que atua sobre os receptores H_2

C. Gastrina, que atua sobre os receptores de colecistocinina $(CCK)_1$

D. Somatostatina, que atua sobre os receptores de somatostatina $(SST)_2$

E. Histamina, que atua sobre os receptores H_1

Justificativa

A: A ativação dos receptores M_3 pela acetilcolina nas células parietais aumenta a secreção de ácido gástrico.

B:

C: A gastrina atua sobre os receptores de CCK_2 nas células enterocromafin-símiles (ECS).

D: A somatostatina inibe vários componentes da via, reduzindo a secreção ácida das células parietais.

E: A ligação da histamina aos receptores H_2 aumenta a secreção de ácido gástrico pelas células parietais.

Resposta correta com explicação

B. Histamina, que atua sobre os receptores H_2.

A ligação da histamina liberada pelas ECS aos receptores H_2 nas células parietais provoca aumento do cAMP, ativando a secreção de prótons.

31.2 TEMA

As células parietais secretam uma solução isotônica de HCl, envolvendo vários transportadores e enzimas diferentes, de modo a facilitar a captação e a secreção dos íons H^+ e Cl^-.

QUESTÃO

Uma alteração na atividade de qual dos seguintes transportadores ou enzimas **não** resultaria em aumento na produção de ácido gástrico?

RESPOSTA

Opções

A. Atividade aumentada da enzima anidrase carbônica

B. Atividade aumentada do carreador simporte de K^+ e Cl^-

C. Atividade diminuída do transportador H^+/K^+ ATPase

D. Atividade aumentada da bomba de prótons

E. Atividade aumentada do antiportador de Cl^-/HCO_3^-

Justificativa

A: Essa enzima catalisa a combinação de CO_2 e água em ácido carbônico, que se dissocia para liberar um próton (necessário para a produção de ácido) e um íon bicarbonato (trocado pelo Cl^- através da membrana).

B: Transporta íons H^+ no lúmen para formar HCl.

C:

D: Transporta íons Cl^- no lúmen para formar HCl.

E: Troca HCO_3^- pelo Cl^-, possibilitando o transporte de Cl^- através da célula para dentro do lúmen.

Resposta correta com explicação

C. Atividade diminuída do transportador H^+/K^+ ATPase.

Trata-se da bomba de prótons necessária para o transporte de íons H^+ das células parietais para dentro do lúmen, em que eles se combinam com íons Cl^- para formar HCl. Por conseguinte, uma redução na função dessa bomba diminuiria a produção de ácido.

31.3 TEMA

As infecções por *Helicobacter pylori* foram implicadas na formação de úlceras pépticas. O tratamento dessas condições atualmente está direcionado para reduzir o ácido gástrico, em associação a agentes para o tratamento da infecção.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fármacos **não** seria útil no tratamento de uma úlcera péptica?

RESPOSTA

Opções

A. Amoxicilina
B. Celecoxibe
C. Cimetidina
D. Omeprazol
E. Misoprostol

Justificativa

A: A amoxicilina é um agente antibacteriano direcionado para a infecção por *Helicobacter pylori,* com o objetivo de erradicá-la.

B:

C: A cimetidina é um antagonista do receptor H_2 e, portanto, reduz a produção de ácido gástrico estimulada pela histamina.

D: O omeprazol é um inibidor da H^+/K^+ ATPase (bomba de prótons), de modo que ele diminui o transporte de íons H^+ no lúmen para formar ácido gástrico.

E: O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E_1, que é administrado para cicatrizar úlceras e proteger a mucosa, diminuindo a produção de ácido e aumentando a secreção de muco.

Resposta correta com explicação

B. Celecoxibe.

O celecoxibe foi desenvolvido como inibidor específico da ciclo-oxigenase II (COX-2), com o objetivo de minimizar o sangramento gástrico induzido por anti-inflamatórios não esteroides (AINE) inespecíficos. Não apresenta efeito direto sobre a secreção de ácido gástrico ou de muco.

31.4 TEMA

Muitos agentes infecciosos e alterações fisiopatológicas causam distúrbios da função gastrintestinal (GI), exigindo o uso de agentes farmacológicos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes farmacológicos constitui o tratamento mais apropriado para a condição associada?

RESPOSTA

Opções

A. Ciprofloxacino para gastrenterite viral
B. Metoclopramida no íleo paralítico
C. Loperamida para diarreia
D. Bisacodil para cólera
E. Prednisolona para síndrome do intestino irritável (SII)

Justificativa

A: O ciprofloxacino é um agente antibiótico utilizado no tratamento de gastrenterite bacteriana.

B: A metoclopramida é um antagonista D_2 utilizada como antiemético, particularmente em casos de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

C:

D: O bisacodil é um laxativo estimulante frequentemente utilizado para limpeza do intestino para exame ou cirurgia de intestino.

E: A prednisolona é efetiva na doença inflamatória intestinal para reduzir o componente inflamatório. SII caracteriza-se por diarreia ou constipação intestinal e, portanto, é tratada mais efetivamente com dieta e loperamida ou com um laxativo, quando apropriado.

Resposta correta com explicação

C. Loperamida para diarreia.

A loperamida é um agente antimotilidade, opioide, que diminui a passagem das fezes e reduz as cólicas abdominais.

QUESTÕES

Capítulo 32

32.1 TEMA

A glicose constitui a principal fonte de energia para a função celular. Para a homeostasia, é essencial o equilíbrio contínuo entre a disponibilidade de glicose proveniente da alimentação e das reservas e o seu uso nas reações metabólicas.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o controle da glicose é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A somatostatina, que é liberada pelas células α, inibe a insulina
B. As células secretoras do polipeptídio pancreático liberam grelina
C. O glucagon, que é liberado pelas células β, aumenta o nível de glicemia
D. A amilina, que é liberada pelas células β, opõe-se à insulina
E. A insulina, que é liberada pelas células β, produz elevação dos níveis de glicemia

Justificativa

A: A somatostatina é liberada pelas células δ e atua para inibir a liberação de insulina.

B: As células polipeptídicas pancreáticas, como as células ϵ que liberam grelina, liberam um polipeptídio implicado no controle da ingestão de alimentos.

C: O glucagon é liberado pelas células α para aumentar os níveis de glicemia.

D:

E: A insulina liberada pelas células β diminui os níveis de glicemia ao facilitar a captação e o armazenamento celulares.

Resposta correta com explicação

D. A amilina, que é liberada pelas células β, opõe-se à insulina.

A amilina retarda o esvaziamento gástrico, facilita a degradação do glicogênio no músculo estriado e inibe a secreção de insulina.

32.2 TEMA

Embora vários hormônios e peptídios estejam envolvidos na regulação da glicose, doenças como o diabetes melito ressaltaram a importância da insulina na regulação dos níveis de glicemia.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos é fisiológico da insulina?

RESPOSTA

Opções

A. Estimulação da glicogenólise

B. Estimulação da gliconeogênese

C. Aumento da lipólise no tecido adiposo

D. Diminuição das reservas hepáticas de glicogênio
E. Aumento na translocação membranar do Glut-4

Justificativa

A: A principal função da insulina consiste em diminuir os níveis de glicemia, de modo que ela iniba o processo de degradação do glicogênio para a liberação de glicose.

B: A principal função da insulina consiste em diminuir os níveis de glicemia, de modo que ela iniba a síntese de glicose a partir de fontes diferentes de carboidratos.

C: A insulina aumenta a lipólise por meio de inativação das lipases e estimula a síntese de ácidos graxos e de triglicerídios.

D: A insulina aumenta o armazenamento da glicose em excesso nas reservas hepáticas de glicogênio.

E:

Resposta correta com explicação

E. Aumento na translocação membranar do Glut-4.

A insulina aumenta a expressão de superfície dos transportadores Glut-4, possibilitando a captação de glicose nas células.

32.3 TEMA

Os pacientes com diabetes melito do tipo 1 não produzem insulina suficiente e podem ser tratados com a administração de insulina. Dispõe-se de diferentes formulações de insulina com diferentes perfis farmacocinéticos.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fármacos seria mais apropriado administrar a paciente com diabetes melito tipo 1 imediatamente antes de uma refeição, de modo a controlar os níveis de insulina?

RESPOSTA

Opções

A. Insulina lispro
B. Insulina glargina
C. Insulina isófana
D. Exenatida
E. Insulina amorfa

Justificativa

A:

B: A insulina glargina é um análogo de ação longa, que produz um nível basal de insulina simulando a liberação fisiológica basal do hormônio.

C: A insulina isófana é um análogo de ação intermediária.

D: A exenatida é uma substância que mimetiza as incretinas, utilizada em pacientes com diabetes do tipo 2 para estimular a liberação de insulina.

E: A insulina amorfa, que frequentemente é uma suspensão de insulina zíncica, fornece um mecanismo para a liberação lenta de insulina ao longo do dia.

Resposta correta com explicação

A. Insulina lispro.

Trata-se de uma insulina modificada, que apresenta rápida absorção e início de ação, possibilitando a sua administração imediatamente antes de uma refeição. A duração de ação é muito curta e, portanto, ela é habitualmente suplementada com um análogo de ação mais longa.

QUESTÕES

Capítulo 34

34.1 TEMA

O eixo hipotálamo-pituitária-suprarrenal (HPS) desempenha importante papel na regulação e manutenção da homeostasia por meio da liberação regulada de hormônios.

QUESTÃO

Qual dos seguintes hormônios é liberado pelo hipotálamo para atuar sobre a adeno-hipófise?

RESPOSTA

Opções

A. Somatostatina
B. Somatotrofina
C. Somatropina
D. Sermorrelina
E. Somatomedina

Justificativa

A:

B: A somatotrofina ou hormônio do crescimento é secretada pela adeno-hipófise.

C: A somatotropina é um fator de crescimento humano recombinante, utilizado para defeitos do crescimento.

D: A sermorrelina é um análogo do fator de liberação do hormônio do crescimento, que tem sido utilizada no diagnóstico para testar a liberação de hormônio do crescimento.

E: As somatomedinas são fatores de crescimento semelhantes à insulina, que são sintetizadas no fígado.

Resposta correta com explicação

A. Somatostatina.

A somatostatina é liberada pelo hipotálamo e inibe a liberação do hormônio do crescimento e do hormônio estimulante da tireoide da adeno-hipófise.

34.2 TEMA

A vasopressina é um hormônio fundamental liberado pela neuro-hipófise, que desempenha papel crucial na regulação do conteúdo de água do organismo.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os efeitos fisiológicos e farmacológicos da vasopressina e seus análogos é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A vasopressina atua sobre os receptores V_{1A} no rim para promover a reabsorção de água

B. A vasopressina constitui um adjuvante útil durante a cirurgia de extração dentária em pacientes hemofílicos

C. A desmopressina é utilizada terapeuticamente pelos seus efeitos vasoconstritores para prolongar os efeitos de anestésicos locais
D. Os antagonistas da vasopressina seriam úteis no tratamento do diabetes insípido
E. A vasopressina causa relaxamento do músculo liso uterino

Justificativa

A: A vasopressina, que atua sobre os receptores V_2, aumenta a expressão das aquaporinas e, portanto, a reabsorção de água nos ductos coletores renais.

B:

C: A desmopressina possui maior afinidade pelos receptores V_2 e, consequentemente, é utilizada para aumentar a reabsorção de água.

D: Os agonistas da vasopressina seriam úteis no tratamento do diabetes insípido, que resulta em produção excessiva de urina.

E: A vasopressina causa contração do músculo liso vascular. O ocitocina, que também é liberada pela neuro-hipófise, causa contração do músculo liso uterino.

Resposta correta com explicação

B. A vasopressina constitui um adjuvante útil durante a cirurgia de extração dentária em pacientes hemofílicos.

A vasopressina estimula a coagulação sanguínea por meio de agregação plaquetária e mobilização dos fatores de coagulação.

34.3 TEMA

Os esteroides suprarrenais, que compreendem os mineralocorticoides, os glicocorticoides e os androgênios, são mediadores hormonais do eixo HPS.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a regulação e a função dos hormônios suprarrenais é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A liberação de aldosterona é desencadeada por concentrações plasmáticas elevadas de Na^+
B. A dexametasona é utilizada para detectar uma insuficiência na produção de glicocorticoides
C. Alguns dos efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides podem ser mediados pela transcrição de anexina-A1 mediada pela proteinoquinase A (PKA)
D. A hidrocortisona é inativada em cortisona nos rins pela 11-β-hidroxilase
E. A aldosterona aumenta o efluxo de K^+ nos túbulos renais

Justificativa

A: Uma baixa concentração plasmática de Na^+ estimula a liberação de aldosterona para aumentar a reabsorção de Na^+.

B: O teste de supressão de dexametasona é utilizado para detectar a hipersecreção de hormônio adrenocorticotrófico ou de glicocorticoides.

C: Os glicocorticoides induzem a fosforilação mediada pela proteinoquinase C (PKC) e a liberação do potente mediador anti-inflamatório, a anexina A1.

D: A hidrocortisona é metabolizada nos rins pela 11-β-hidroxiesteroide desidrogenase.

E:

Resposta correta com explicação

E. A aldosterona aumenta o efluxo de K^+ nos túbulos renais.

Esse efeito ocorre por um aumento na expressão dos transportadores Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral, de modo a facilitar a reabsorção de Na^+.

34.4 TEMA

Nos seres humanos, a hidrocortisona constitui o principal glicocorticoide secretado pelo córtex suprarrenal e exerce ações disseminadas sobre o metabolismo dos carboidratos e das proteínas e sobre a defesa do hospedeiro.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções resultaria em aumento da liberação de hidrocortisona?

RESPOSTA

Opções

A. Peptídios opioides
B. Doença de Addison
C. Síndrome de Conn
D. No final da tarde
E. Vasopressina

Justificativa

A: Os peptídios opioides inibem a liberação do fator liberador de corticotrofina (CRF) pelo hipotálamo e, consequentemente, diminuem a liberação de hidrocortisona.

B: A doença de Addison é uma deficiência na produção de corticosteroide.

C: A síndrome de Conn caracteriza-se por produção excessiva de mineralocorticoides.

D: A liberação de glicocorticoides é afetada pelo ritmo circadiano, com maior liberação pela manhã, com declínio durante o dia e níveis mais baixos à noite.

E:

Resposta correta com explicação

E. Vasopressina.

Além de seus efeitos renais sobre a diminuição da perda de água, a vasopressina também atua para aumentar a liberação do hormônio adrenocorticotrófico por meio de sua ação sobre os receptores V_{1B} na adeno-hipófise.

QUESTÕES

Capítulo 35

35.1 TEMA

A síntese dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) nas células foliculares envolve a oxidação do iodeto e a iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções leva a uma diminuição na reação de iodação?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da expressão da pendrina (PDS)
B. Aumento do peróxido de hidrogênio
C. Níveis aumentados de tireoperoxidase
D. Diminuição da somatostatina
E. Níveis plasmáticos elevados de iodeto

Justificativa

A: A pendrina é um transportador de I^-/Cl^- na membrana apical, envolvido no transporte de iodeto plasmático para o lúmen. Por

conseguinte, um aumento na sua expressão aumentará a reação de iodação.

B: O peróxido de hidrogênio é necessário para a oxidação/organificação do iodeto nas células foliculares para a sua incorporação na tireoglobulina.

C: A tioperoxidase é a enzima necessária para a oxidação do iodeto para incorporação na tireoglobulina.

D: A somatostatina inibe naturalmente a liberação do hormônio estimulante da tireoide, de modo que a presença de níveis diminuídos de somatostatina permitiria maior síntese de TSH e hormônio.

E:

Resposta correta com explicação

E. Níveis plasmáticos elevados de iodeto.

Enquanto os níveis fisiológicos de iodeto estimulam a produção de hormônio, a presença de níveis plasmáticos elevados ou excessivos suprime a atividade da glândula tireoide; esse efeito é utilizado terapeuticamente para tratar o hipertireoidismo.

35.2 TEMA

A tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3) desempenham funções fundamentais na homeostasia.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos **não** é um efeito fisiológico desses hormônios tireoidianos?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da taxa metabólica basal
B. Aumento da termogênese
C. Aumento do débito cardíaco
D. Redução do consumo de oxigênio
E. Maturação do sistema nervoso central

Justificativa

A: Os hormônios tireoidianos T_3 e T_4 aumentam o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras na maioria dos tecidos.

B: O aumento do metabolismo basal causa aumento na produção de calor.

C: Os hormônios aumentam frequência e débito cardíacos.

D:

E: Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento normal e a manutenção do sistema nervoso central.

Resposta correta com explicação

D. Redução do consumo de oxigênio.

Os hormônios tireoidianos atuam de modo sinérgico com outros hormônios para aumentar a taxa metabólica basal, que exige aumento no consumo de oxigênio.

35.3 TEMA

A hiperatividade da glândula tireoide e a secreção excessiva de hormônios podem causar uma variedade de sintomas, incluindo nervosismo, tremor e sudorese.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** seria benéfico no tratamento do hipertireoidismo.

RESPOSTA

Opções

A. Carbimazol

B. Propiltouracila

C. Levotiroxina

D. Propranolol

E. ^{131}Iodo

Justificativa

A: O carbimazol reduz a produção de hormônio ao diminuir a iodação da tireoglobulina.

B: A propiltiouracila inibe a oxidação do iodeto catalisada pela tireoperoxidase e reduz a desiodação da T_4 em T_3.

C:

D: O propranolol não atua diretamente sobre a glândula tireoide; entretanto, por ser um β-antagonista, reduz os sintomas de taquicardia, tremor e agitação.

E: As emissões β do iodo radioativo são citotóxicas, causando morte das células foliculares da tireoide.

Resposta correta com explicação

C. Levotiroxina.

Trata-se de um análogo sintético da T_4, que é utilizado no hipotireoidismo como terapia de reposição.

35.4 TEMA

As doenças da tireoide estão entre as doenças endócrinas mais comuns.

QUESTÃO

Qual das seguintes condições iria se beneficiar da administração de levotiroxina?

RESPOSTA

Opções

A. Tireotoxicose
B. Tireoidite de Hashimoto
C. Doença de Graves
D. Bócio nodular tóxico
E. Adenomas de tireoide

Justificativa

A: A tireotoxicose consiste em hipertireoidismo causado pela produção excessiva de hormônios tireoidianos.

B:

C: A doença de Graves é uma condição autoimune que resulta de autoanticorpos estimuladores que se ligam ao receptor de TSH, desencadeando a síntese e a secreção de hormônios tireoidianos.

D: O bócio nodular tóxico é causado por um tumor benigno, resultando em secreção excessiva de hormônios tireoidianos.

E: O adenoma de tireoide é um tipo de câncer maligno (porém raro), que causa secreção excessiva de hormônio.

Resposta correta com explicação

B. Tireoidite de Hashimoto.

Trata-se de uma condição autoimune, que resulta em diminuição da secreção endógena dos hormônios tireoidianos, de modo que é necessária a terapia de reposição com levotiroxina.

QUESTÕES

Capítulo 36

36.1 TEMA

O ciclo reprodutor é estreitamente regulado pela liberação coordenada de hormônios.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre as funções dos hormônios reguladores que controlam o ciclo menstrual é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A progesterona medeia o espessamento do revestimento endotelial
B. O hormônio luteinizante estimula a maturação do óvulo em desenvolvimento
C. A progesterona inibe a liberação de hormônio luteinizante (LH) da adeno-hipófise
D. A secreção de progesterona do corpo lúteo mantém o revestimento do útero durante a gravidez
E. O estrogênio aumenta a secreção de muco viscoso durante a segunda metade do ciclo para bloquear a entrada de espermatozoides

Justificativa

A: O espessamento do revestimento endotelial é mediado pelo estrogênio.

B: O hormônio luteinizante estimula a liberação do óvulo maduro.

C:

D: A gonadotrofina coriônica humana (HCG) mantém o revestimento do útero durante a gravidez.

E: A progesterona aumenta a secreção de muco viscoso durante a segunda metade do ciclo para bloquear a entrada de espermatozoides.

Resposta correta com explicação

C. A progesterona inibe a liberação de LH da adeno-hipófise.

Em uma via de retroalimentação negativa, a progesterona atua sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise para diminuir a liberação de LH, impedindo a ovulação adicional.

36.2 TEMA

A compreensão do controle hormonal do ciclo menstrual levou ao desenvolvimento da pílula combinada como mecanismo efetivo de contracepção.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a pílula combinada é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A pílula combinada pode causar redução da pressão arterial, exigindo cuidadoso monitoramento e possível mudança para uma pílula apenas com progesterona

B. O levonorgestrel reduz a probabilidade de gravidez por meio de alteração do muco cervical para reduzir a entrada de espermatozoides
C. O uso de erva-de-são-joão pode reduzir a eficácia da pílula contraceptiva combinada
D. A pílula combinada pode diminuir o risco de câncer endometrial
E. O risco tromboembólico está relacionado com a idade da paciente e a duração do uso da pílula combinada

Justificativa

A:

B: O componente progesterona da pílula ajuda a reduzir a probabilidade de gravidez, visto que altera o muco cervical, tornando-o inóspito para os espermatozoides, e diminui a probabilidade de implantação.

C: A erva-de-são-joão pode acelerar o metabolismo e a depuração do estrogênio, diminuindo a sua eficácia.

D: A pílula combinada pode diminuir o risco de câncer endometrial e de ovário.

E: Com uma dose reduzida de estrogênio nas pílulas combinadas de segunda geração, o risco de tromboembolismo é pequeno, porém aumenta com a idade, a duração e certos fatores no estilo de vida, como tabagismo.

Resposta correta com explicação

A. A pílula combinada pode causar elevação da pressão arterial em virtude de um aumento do angiotensinogênio circulante, exigindo cuidadoso monitoramento e possível mudança para uma pílula de progesterona apenas.

36.3 TEMA

A compreensão dos fatores fisiológicos e psicológicos que controlam a função erétil possibilitou o desenvolvimento de agentes farmacológicos para tratamento da disfunção erétil.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os mecanismos e o uso de sildenafila na disfunção erétil é correta?

RESPOSTA

Opções

A. Sildenafila causa aumento na liberação de óxido nítrico, mediando a vasodilatação
B. Sildenafila potencializa os efeitos dos nitratos de glicerila em pacientes com angina
C. Sildenafila exerce seus efeitos terapêuticos pela inibição da enzima PDE VI
D. O principal efeito colateral da sildenafila consiste em hipertensão
E. Sildenafila deve ser sempre tomada com alimento

Justificativa

A: A sildenafila inibe a enzima PDE V, prolongando, assim, o efeito do GMPc mediado pelo óxido nítrico sobre a vasodilatação.

B:

C: Os efeitos terapêuticos da sildenafila resultam da inibição da PDE V no músculo liso vascular peniano. Entretanto, exerce algum efeito inibidor sobre a PDE VI na retina, causando distúrbios visuais.

D: Em virtude de seus efeitos vasodilatadores, o principal efeito colateral consiste em hipotensão.

E: Os efeitos da sildenafila são retardados pela ingestão de alimento.

Resposta correta com explicação

B. Sildenafila potencializa os efeitos dos nitratos de glicerila em pacientes com angina.

Como a sildenafila aumenta os níveis de GMPc, assim como os nitratos de glicerila, o uso concomitante desses fármacos está contraindicado devido à potencialização dos efeitos.

QUESTÕES

Capítulo 37

37.1 TEMA

A remodelação óssea ocorre por meio de um equilíbrio preciso entre as ações dos osteoblastos e dos osteoclastos, que são reguladas por uma variedade de citocinas e hormônios.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a remodelação óssea é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A secreção aumentada de osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos promove a diferenciação dos osteoclastos

B. A maturação e o recrutamento dos osteoblastos são impulsionados pelo paratormônio (PTH)

C. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos

D. O fator nuclear (NF) Oβ estimula a ativação dos osteoclastos

E. O fator transformador do crescimento (TGF)-β é secretado pelos osteócitos para degradar o osteoide, ajudando na remodelação

Justificativa

A: A secreção aumentada de OPG pelos osteoblastos compete com o ativador do receptor do NFoβ (RANK) pela ligação ao ligante de RANK (RANKL) e, portanto, diminui a diferenciação e a ativação dos osteoblastos impulsionadas pelo RANKL.

B: A ligação do PTH a receptores nos osteoblastos provoca suprarregulação do RANKL e ativação dos osteoclastos para impulsionar a reabsorção óssea.

C: O IGF está envolvido na estimulação dos osteoblastos para a secreção de novo osteoide.

D:

E: O TGF-β é secretado pelos osteoblastos e está inserido no osteoide. O TGF-β liberado do osteoide pelos osteoclastos estimula a função dos osteoblastos.

Resposta correta com explicação

D. O NFOβ estimula a ativação dos osteoclastos.

O NFOβ, um fator de transcrição ativado pela ligação do RANK-L ao RANK na superfície dos osteoclastos, impulsiona a diferenciação e a ativação dos osteoclastos.

37.2 TEMA

A osteoporose é uma doença óssea associada a perda da massa óssea e distorção de microarquitetura.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o mecanismo de ação do agente especificado, utilizado no tratamento da osteoporose, é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Os aminobifosfonatos induzem apoptose dos osteoclastos
B. Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM) inibem a atividade dos osteoclastos
C. O PTH recombinante estimula a atividade dos osteoblastos
D. O denosumabe bloqueia a interação do RANKL com o RANK nos osteoclastos
E. O calcitriol estimula a ativação dos osteoclastos

Justificativa

A:

B: Os SERM têm atividade agonista seletiva em alguns tecidos e atividade antagonista em outros e, portanto, estimulam os osteoblastos e inibem os osteoclastos.

C: A administração de pequenas doses de peptídios de PTH recombinante estimula os osteoblastos e aumenta a formação óssea.

D: O denosumabe é um anticorpo que se liga e “remove” o RANKL, reduzindo a diferenciação e a ativação dos osteoclastos.

E: Os efeitos do calcitriol (vitamina D) sobre o osso são complexos, visto que, embora o calcitriol estimule os osteoclastos, a sua administração em distúrbios por deficiência pode ser benéfica, uma vez que ele também aumenta a síntese de Ca^{2+}, ligando a matriz óssea.

Resposta correta com explicação

A. Os aminobifosfonatos induzem apoptose dos osteoclastos.

Os aminobifosfonatos, como o pamidronato, impedem a reabsorção óssea, visto que diminuem a expressão de proteínas de superfície dos osteoclastos e, portanto, a sua ligação ao osso.

37.3 TEMA

O uso clínico de agentes para o tratamento de doenças ósseas frequentemente é dificultado por efeitos colaterais e pela necessidade de vias de administração não oral, o que afeta a conveniência e a adesão do paciente ao tratamento.

QUESTÃO

Qual seria o agente de primeira linha mais apropriado para administrar a uma mulher pós-menopáusica com osteoporose?

RESPOSTA

Opções

A. Raloxifeno
B. Zoledronato
C. Alendronato
D. Teriparatida
E. Ergocalciferol

Justificativa

A: Devido à ocorrência de efeitos adversos, o raloxifeno é prescrito como agente de segunda linha a mulheres pós-menopáusicas que não podem tolerar os bifosfonatos.

B: O zoledronato é principalmente utilizado para neoplasias ósseas avançadas, devido à necessidade de administração intravenosa e ao risco de osteonecrose.

C:

D: A teriparatida é utilizada principalmente em pacientes com alto risco de fratura ou que não podem tolerar os bifosfonatos. Exige injeção subcutânea.

E: O ergocalciferol é utilizado principalmente em doenças por deficiência de vitamina D, tais como raquitismo e hipoparatireoidismo.

Resposta correta com explicação

C. Alendronato.

O alendronato é administrado como preparação oral para profilaxia e tratamento da osteoporose.

QUESTÕES

Capítulo 41

41.1 TEMA

As doenças neurodegenerativas caracterizam-se por alterações patológicas que resultam em neurotoxicidade e morte neuronal.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções pode resultar em aumento de dano neural?

RESPOSTA

Opções

A. Níveis aumentados de superóxido dismutase
B. Níveis aumentados de Bcl-2
C. Ubiquitinação das proteínas amiloides
D. Aumento da liberação de glutamato
E. Bloqueadores dos canais de Ca^{2+}

Justificativa

A: A superóxido dismutase (SOD) diminui os níveis de espécies reativas de oxigênio citotóxicas, que estão envolvidas em dano neural.

B: O Bcl-2 é um fator antiapoptótico citoprotetor.

C: A ubiquitinação remove proteínas incorretamente dobradas e danificadas, impedindo a citotoxicidade.

D:

E: A redução do influxo de Ca^{2+} através dos canais de cálcio operados por voltagem (VOCC) diminui a carga intracelular de Ca^{2+} e reduz a citotoxicidade e a morte neuronal.

Resposta correta com explicação

D. Aumento da liberação de glutamato.

Os níveis aumentados de glutamato, por meio de sua ligação a AMPA, NMDA e receptores metabotrópicos, causam excitotoxicidade neuronal devido à sobrecarga de cálcio.

41.2 TEMA

A doença de Alzheimer caracteriza-se pela presença de placas amiloides, agregados neurofibrilares e perda selecionada de neurônios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** tem potencial no tratamento da doença de Alzheimer?

RESPOSTA

Opções

A. Moduladores alostéricos positivos para o receptor M_2

B. Aducanumabe

C. Rivastigmina

D. Agentes quelantes metálicos

E. Memantina

Justificativa

A:

B: O aducanumabe é um anticorpo direcionado para as placas β-amiloides para destruição imunomediada.

C: A rivastigmina é um anticolinesterásico que prolonga a duração do sinal de acetilcolina (ACh) na sinapse.

D: Os agentes quelantes metálicos demonstraram ser efetivos na dissolução das placas.

E: A memantina é um antagonista fraco dos receptores NMDA, diminuindo a excitotoxicidade.

Resposta correta com explicação

A. Moduladores alostéricos positivos para o receptor M_2.

Os receptores M_1 são receptores encontrados no sistema nervoso central que medeiam efeitos colinérgicos, de modo que os moduladores alostéricos M_1-positivos seriam benéficos. Os receptores M_2 são cardíacos.

41.3 TEMA

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva do movimento, caracterizada por bradicinesia, rigidez muscular e tremor.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** está implicada no desenvolvimento espontâneo da DP?

RESPOSTA

Opções

A. Agregados de α-sinucleína

B. Hiperatividade colinérgica

C. Metabólitos da 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP)

D. Diminuição da função mitocondrial

E. Degeneração das terminações nervosas dopaminérgicas no estriado

Justificativa

A: Agregados de α-sinucleína mutada ou incorretamente dobrada, na forma de corpos de Lewis, podem contribuir para a neurodegeneração.

B: A liberação de ACh do estriado em geral é fortemente inibida pela dopamina. Por conseguinte, uma perda de sinalização dopaminérgica leva à hiperatividade colinérgica.

C:

D: Com frequência, observa-se diminuição da função mitocondrial devido à mutação de proteínas, resultando em aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo.

E: A DP está associada a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e degeneração das terminações nervosas no estriado.

Resposta correta com explicação

C. Metabólitos da MPTP.

O composto MPTP é um contaminante encontrado na produção ilegal de um substituto da heroína. Provoca destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados e sintomas de uma condição semelhante à DP; com frequência, é utilizado experimentalmente para induzir sintomas semelhantes à DP para estudo mais detalhado da doença.

41.4 TEMA

Foram desenvolvidos vários agentes terapêuticos para uso clínico, direcionados para os sintomas da doença.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fármacos **não** seria benéfico no tratamento da doença de Parkinson?

RESPOSTA

Opções

A. Selegilina
B. Clorpromazina
C. Ropinirol
D. Carbidopa
E. Entacapona

Justificativa

A: A selegilina é um inibidor seletivo da monoamina oxidase (MAO)-B, que protege a dopamina da degradação extraneuronal.

B:

C: O ropinirol é um agonista seletivo do receptor $D_{2/3}$, que apresenta efeitos pós-sinápticos diretos.

D: A carbidopa é um inibidor de ação periférica da dopa descarboxilase, que é utilizada para reduzir os efeitos colaterais periféricos da administração concomitante de levodopa.

E: A entacapona é um inibidor da catecol-*O*-metiltransferase (COMT), de modo que reduz o metabolismo da dopamina, prolongando a sua duração e seus efeitos.

Resposta correta com explicação

B. Clorpromazina.

A clorpromazina é um antagonista do receptor de dopamina, que é utilizada no tratamento da doença de Huntington.

QUESTÕES

Capítulo 42

42.1 TEMA

Os anestésicos gerais formam um grupo diverso de agentes químicos, que medeiam a anestesia por uma variedade de mecanismos farmacológicos diferentes.

QUESTÃO

Qual dos seguintes mecanismos **não** é considerado como um mecanismo importante pelo qual os agentes anestésicos gerais medeiam seus efeitos?

RESPOSTA

Opções

A. Inibição da função dos transmissores excitatórios
B. Ativação dos canais de K^+ com domínio de dois poros
C. Aumento da sinalização do GABA
D. Ruptura das membranas lipídicas
E. Inibição dos canais de Na^+ ativados por voltagem

Justificativa

A: Vários agentes anestésicos gerais (p. ex., óxido nítrico [NO], xenônio, cetamina) atuam por meio da inibição da função dos

receptores NMDA por competição pelos sítios de ligação ou bloqueio dos canais.

B: A ativação desses canais modula a excitabilidade neuronal e, portanto, contribui para os efeitos analgésicos, hipnóticos e imobilizantes dos anestésicos gerais voláteis e gasosos.

C: Os agentes anestésicos gerais potencializam, em sua maioria, os efeitos da inibição mediada por GABA da neurotransmissão excitatória por meio de sua ligação aos receptores $GABA_A$ e aumento da função dos canais.

D:

E: Alguns agentes anestésicos gerais inibem os canais de Na^+ ativados por voltagem, diminuindo a liberação de excitação neuronal.

Resposta correta com explicação

D. Ruptura das membranas lipídicas.

Uma forte correlação entre a solubilidade dos lipídios e a anestesia efetiva levou a formular uma hipótese de que a anestesia resulta de ruptura da membrana lipídica. Essa hipótese está agora em grande parte desacreditada, com atenção focalizada para os efeitos sobre os canais de membrana.

42.2 TEMA

Em virtude de seus efeitos inibidores sobre a transmissão excitatória, existe uma estreita margem entre os efeitos benéficos da anestesia e a depressão respiratória e circulatória potencialmente fatal. Por conseguinte, é de suma importância minimizar a profundidade e a duração da anestesia.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções aumentaria a taxa de início/recuperação de um agente anestésico?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento do coeficiente de partição sangue:gás
B. Coadministração de um anestésico volátil com óxido nitroso (N_2O)
C. Aumento do coeficiente de partição óleo:gás
D. Diminuição da concentração alveolar
E. Coadministração de morfina

Justificativa

A: Quanto menor o coeficiente de partição sangue:gás, mais rápidas são a indução e a recuperação. Por conseguinte, a elevação do coeficiente reduziria a solubilidade do sangue e retardaria o equilíbrio.

B:

C: O coeficiente de partição óleo:gás determina a potência do agente anestésico com alto coeficiente, resultando em acúmulo de fármaco na gordura corporal e recuperação lenta.

D: Uma alta concentração alveolar promove a partição no sangue e, portanto, aumenta a taxa de início da anestesia.

E: Com frequência, um opioide é coadministrado com um anestésico intravenoso para obter analgesia mais imediata.

Resposta correta com explicação

B. Coadministração de um anestésico volátil com óxido nitroso.

A rápida absorção de N_2O no sangue aumenta a taxa de inspiração (segundo efeito do gás) e, portanto, aumenta a concentração do anestésico

volátil nos alvéolos. Isso aumenta o seu movimento no sangue pelo efeito de concentração.

42.3 TEMA

Embora o uso de anestésicos gerais seja benéfico em uma ampla variedade de procedimentos cirúrgicos, os efeitos colaterais específicos associados a determinados agentes contraindicam o seu uso em determinadas situações.

QUESTÃO

Qual dos seguintes esquemas seria apropriado?

RESPOSTA

Opções

A. Enflurano em pacientes epilépticos
B. Halotano na obstetrícia
C. Desflurano para cirurgia bariátrica
D. Isoflurano na isquemia coronária
E. Óxido nitroso (N_2O) na anemia por deficiência de vitamina B_{12}

Justificativa

A: O enflurano pode causar crises durante a indução ou a recuperação em pacientes epilépticos.

B: O halotano relaxa o útero e pode causar sangramento pós-parto.

C:

D: O isoflurano é um poderoso vasodilatador coronário e pode causar hipotensão, porém exacerba a isquemia cardíaca devido ao fenômeno de “roubo de fluxo”.

E: O uso prolongado de NO inibe a metionina sintase necessária para a síntese de DNA e de proteínas, resultando em supressão da medula óssea e anemia.

Resposta correta com explicação

C. Desflurano para cirurgia bariátrica.

O desflurano apresenta baixa solubilidade no sangue e na gordura, resultando em recuperação mais rápida para pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

QUESTÕES

Capítulo 43

43.1 TEMA

A nocicepção é a percepção sensorial de estímulos nocivos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre nocicepção é correta?

RESPOSTA

Opções

A. As fibras C aferentes não mielinizadas transmitem sensação de dor aguda
B. A transmissão sináptica rápida é mediada pelo glutamato, que é liberado das terminações aferentes, ligando-se aos receptores AMPA
C. A lâmina V do corno dorsal é rica em opioides endógenos
D. A substância P suprime a sensibilização dos neurônios aferentes no corno dorsal
E. As fibras Aδ, que liberam ATP para atuar sobre os receptores AMPA, podem induzir o fenômeno de *wind up*

Justificativa

A: As fibras C aferentes não mielinizadas transmitem sensação de dor surda em queimação, enquanto as fibras Aδ medeiam a sensação de dor aguda.

B:

C: A substância gelatinosa (SG) (lâminas I e II) na periferia do corno dorsal, em que a maioria das fibras Aδ e C faz sinapse, é rica em opioides endógenos e receptores de opioides.

D: A substância P, que atua sobre receptores de neurocinina, demonstrou estar envolvida na sensibilização central e no fenômeno de *wind up* no corno dorsal.

E: O fenômeno de *wind up* é induzido por meio de ativação dos receptores NMDA.

Resposta correta com explicação

B. A transmissão sináptica rápida é mediada pelo glutamato, que é liberado das terminações aferentes, ligando-se aos receptores AMPA.

Os neurônios aferentes nociceptivos liberam glutamato (e ATP) para atuar sobre os receptores AMPA nas sinapses centrais no corno dorsal para mediar a transmissão rápida.

43.2 TEMA

Existem mecanismos e vias endógenos para regular e atenuar a nocicepção aferente.

QUESTÃO

Qual dos seguintes mecanismos **não** é um mecanismo endógeno para induzir analgesia?

RESPOSTA

Opções

A. A liberação de encefalina dos neurônios na região periaquedutal cinza (PAG)

B. A adenosina atuando sobre os receptores A_1 no corno dorsal

C. A estimulação aumentada dos canais $Na_V1.3$

D. A ativação da via noradrenérgica do *locus coeruleus*

E. A liberação do GABA dos interneurônios

Justificativa

A: As encefalinas e a 5-hidroxitriptamina (5-HT) constituem os transmissores mediadores fundamentais na via inibitória descendente, controlada por impulsos provenientes do córtex por meio da região PAG para o bulbo e o corno dorsal da medula espinal.

B: As vias purinérgicas descendentes liberam adenosina, que atua sobre os receptores A_1, induzindo analgesia.

C:

D: A ativação noradrenérgica do *locus coeruleus* atua para inibir a transmissão aferente primária.

E: O GABA liberado dos interneurônios atua para inibir a transmissão nos neurônios aferentes primários.

Resposta correta com explicação

C. A estimulação aumentada dos canais $Na_V1.3$.

Os canais $Na_V1.3$ medeiam a sensação de dor, e foi demonstrada a sua hiperexpressão em diversos estados de dor patológica, contribuindo para a hiperalgesia.

43.3 TEMA

A família dos canais dos receptores transitórios de potencial (TRP) compreende canais iônicos que medeiam uma variedade de respostas fisiológicas, incluindo ativação de neurônios sensitivos por estímulos térmicos e químicos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os canais TRP é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A ativação dos canais TRPV1 leva à liberação da substância P
B. Os canais TRPV1 são estimulados por soluções alcalinas
C. Camundongos nocaute para TRPV1 demonstram hiperalgesia térmica
D. Os antagonistas de TRPV1 induzem hipotermia
E. TRPV1 é ativado em baixas temperaturas

Justificativa

A:

B: Os canais TRPV1 são ativados por substâncias ácidas (pH de 5,5 ou menos).

C: Camundongos nocaute para TRPV1 não conseguem responder ao calor nocivo e não apresentam hiperalgesia térmica.

D: Os agonistas dos canais TRPV1 causam hipotermia devido aos efeitos sobre os neurônios termossensíveis hipotalâmicos.

E: Os canais TRPV1 são termorreceptores e respondem a temperaturas acima de 42°C.

Resposta correta com explicação

A. A ativação dos canais TRPV1 leva à liberação da substância P.

A ativação desses canais possibilita a passagem de cátions através da membrana, levando a despolarização e aumento do influxo de Ca^{2+}, que estimula a liberação de peptídios.

43.4 TEMA

Vários mediadores químicos podem ativar, intensificar ou suprimir a nocicepção.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes farmacológicos provavelmente **não** induz analgesia efetiva?

RESPOSTA

Opções

A. Antagonistas dos receptores de interleucina-1 (IL-1)
B. Antagonistas dos receptores de prostaglandina (EP_1)
C. Antagonistas do purinorreceptor 3 (receptor $P2X_3$)
D. Antagonistas do receptor de histamina
E. Antagonistas do TRPV1

Justificativa

A: Foi demonstrado que a IL-1β, juntamente com o TNF-α, induz dor associada à inflamação e, por conseguinte, os antagonistas desses receptores podem ser analgésicos efetivos em condições inflamatórias.

B: As prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas a outros agentes indutores de dor, de modo que os antagonistas de EP_1 podem ser agentes analgésicos efetivos.

C: Foi constatado que o ATP, que atua sobre receptores de $P2X_3$ homo e heterodiméricos, ativa as terminações nervosas

nociceptivas, de modo que foram desenvolvidos antagonistas do receptor como agentes analgésicos.

D:

E: Os antagonistas de TRPV1 constituem agentes analgésicos efetivos; contudo, infelizmente, eles também causam hipertermia em virtude de seus efeitos sobre os termorreguladores centrais.

Resposta correta com explicação

D. Antagonistas do receptor de histamina.

Embora a histamina possa mediar a excitação da transmissão nociceptiva, ela provoca mais prurido do que resposta à dor.

QUESTÕES

Capítulo 44

44.1 TEMA

Os anestésicos locais bloqueiam a iniciação e a propagação dos potenciais de ação ao afetar a função dos canais de sódio.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções pode reduzir a eficácia dos agentes anestésicos locais?

RESPOSTA

Opções

A. pH extracelular alto
B. Tecido inflamado
C. Potenciais de ação de alta frequência
D. Presença de uma amida em comparação com uma ligação éster
E. Número elevado de canais no estado inativado

Justificativa

A: A atividade dos anestésicos locais depende do pH, sendo maior em pH alcalino, quando a proporção de moléculas ionizadas é baixa.

B:

C: Muitos agentes anestésicos locais exibem bloqueio “dependente do uso”, em que a eficácia do bloqueio é intensificada com o aumento na frequência de abertura dos canais.

D: Os anestésicos locais ligados a ésteres são rapidamente hidrolisados e, portanto, apresentam curta duração, enquanto os anestésicos ligados à amida são metabolizados mais lentamente e, com frequência, têm metabólitos ativos.

E: Muitos anestésicos locais de aminas terciárias ainda podem bloquear os canais no estado fechado e atuar para promover a formação do estado inativo, devido ao acesso por meio de fenestrações no canal da membrana ou por acesso ao canal a partir do ambiente intracelular.

Resposta correta com explicação

B. Tecido inflamado.

O líquido extracelular no tecido inflamado é frequentemente ácido e, portanto, resulta em maior ionização e menor penetração do agente anestésico.

44.2 TEMA

Apesar de seu uso localizado, a absorção de agentes anestésicos locais no corpo pode resultar em efeitos sistêmicos e centrais indesejáveis.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos **não** é um efeito colateral da lidocaína?

RESPOSTA

Opções

A. Bradicardia
B. Hipersensibilidade
C. Depressão miocárdica
D. Efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC)
E. Aumento da pressão arterial

Justificativa

A: Muitos agentes anestésicos locais causam redução da contratilidade e da condução, levando à bradicardia.

B: Algumas vezes, ocorrem reações de hipersensibilidade na forma de dermatite alérgica e, raramente, anafilaxia.

C: Uma redução da contratilidade miocárdica provavelmente resulta indiretamente do bloqueio da condutância de sódio no músculo cardíaco.

D: Os anestésicos locais, se forem absorvidos sistemicamente, podem, em sua maioria, causar depressão do SNC em baixas concentrações plasmáticas e efeitos estimulantes em concentrações mais altas. Isso é menos pronunciado com a lidocaína, em comparação com agentes mais antigos, como a procaína.

E:

Resposta correta com explicação

E. Aumento da pressão arterial.

A maioria dos agentes anestésicos provoca vasodilatação em virtude de efeitos diretos sobre o músculo liso vascular e inibição da transmissão sináptica.

Capítulo 45

45.1 TEMA

Os benzodiazepínicos foram descobertos por acaso, porém demonstraram ser agentes ansiolíticos efetivos.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre as ações farmacológicas dos benzodiazepínicos é correta?

RESPOSTA

Opções

A. Ligam-se ortostericamente aos receptores $GABA_A$, aumentando a duração de abertura dos canais
B. Os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos são mediados, em grande parte, pela sua ligação às subunidades α_1
C. Os agonistas inversos podem exibir atividade ansiogênica
D. As β-carbolinas são moduladores alostéricos positivos endógenos
E. Os antagonistas competitivos favorecem a conformação ativa do receptor

Justificativa

A: Os benzodiazepínicos ligam-se a sítios alostéricos para facilitar a ligação do GABA e a abertura do canal, porém não afetam a sua condutância ou duração.

B: Os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos são mediados pela ligação à subunidade α_2.

C:

D: Os compostos endógenos isolados do cérebro incluem β-carbolinas e o inibidor de ligação ao diazepam, ambos os quais são moduladores alostéricos negativos, aumentando a ansiedade.

E: Os antagonistas competitivos ligam-se igualmente à conformação ativa e inativa e, portanto, não perturbam o equilíbrio conformacional.

Resposta correta com explicação

C. Os agonistas inversos podem exibir atividade ansiogênica.

Os agonistas inversos que atuam como moduladores alostéricos negativos produzem sinais de aumento da ansiedade e convulsões.

45.2 TEMA

Os benzodiazepínicos são utilizados efetivamente para o tratamento da ansiedade aguda e, em comparação com outros agentes ansiolíticos/hipnóticos, apresentam um perfil de segurança satisfatório.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os efeitos adversos potenciais dos benzodiazepínicos é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Pode ocorrer tolerância devido a alterações na expressão das subunidades do receptor
B. A dependência manifesta-se na forma de sintomas físicos e psicológicos de abstinência
C. A rápida interrupção desses fármacos pode resultar em perda de peso e transtorno do sono
D. Os benzodiazepínicos intensificam os efeitos depressores do álcool
E. A desregulação cardíaca está associada à superdosagem

Justificativa

A: Os mecanismos da tolerância não estão totalmente elucidados, mas podem envolver perda seletiva da expressão dos receptores de membrana contendo a subunidade α_2.

B: A suspensão rápida do uso prolongado de benzodiazepínicos pode resultar em uma variedade de sintomas físicos e psicológicos, incluindo ansiedade de rebote.

C: A rápida suspensão do uso prolongado de benzodiazepínicos pode levar a uma variedade de sintomas físicos e psicológicos, incluindo perda de peso e aumento do sono de movimentos oculares rápidos (REM).

D: O risco de superdosagem aumenta com a ingestão concomitante de álcool, particularmente depressão respiratória.

E:

Resposta correta com explicação

E. A desregulação cardíaca está associada à superdosagem.

Os benzodiazepínicos tomados isoladamente em superdosagem causam, em geral, sono prolongado e não provocam depressão respiratória grave nem desregulação cardíaca.

45.3 TEMA

Tendo em vista que os benzodiazepínicos apresentam, em sua maioria, efeitos tanto ansiolíticos quanto hipnóticos, o benzodiazepínico de escolha é habitualmente selecionado de acordo com o perfil farmacocinético necessário.

QUESTÃO

Qual pode ser o fármaco de escolha preferido no tratamento de um paciente com ansiedade aguda?

RESPOSTA

Opções

A. Midazolam
B. Flurazepam
C. Zolpidem
D. Flunitrazepam
E. Carbamazepina

Justificativa

A: A midazolam é um agente de ação ultracurta, útil como anestésico intravenoso.

B:

C: O zolpidem é utilizado como agente hipnótico.

D: O flunitrazepam pode ser utilizado terapeuticamente para induzir amnésia anterógrada durante procedimentos cirúrgicos de pequeno porte.

E: Em geral, a carbamazepina é utilizada como anticonvulsivante no tratamento de epilepsia.

Resposta correta com explicação

B. Flurazepam.

O flurazepam é um benzodiazepínico de ação relativamente longa, que é efetivo no tratamento das crises de ansiedade aguda.

Capítulo 47

47.1 TEMA

A esquizofrenia é um transtorno psicótico, que frequentemente afeta o indivíduo jovem. Apresenta forte componente genético, e há evidências de desregulação biológica subjacente.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a patogênese potencial da esquizofrenia é correta?

RESPOSTA

Opções

A. Os sintomas positivos são potencialmente causados por hiperativação da via mesolímbica envolvendo os receptores D_1

B. Os sintomas negativos são potencialmente causados por hiperativação da via mesolímbica envolvendo os receptores D_2

C. Os sintomas positivos são potencialmente causados por hiperativação da via mesocortical envolvendo os receptores D_2

D. Os sintomas positivos são potencialmente causados por atividade diminuída da via mesocortical envolvendo os receptores D_1

E. Os sintomas negativos são potencialmente causados por ativação diminuída da via mesocortical envolvendo os receptores D_1

Justificativa

A: Os sintomas negativos são potencialmente causados por hiperativação da via mesolímbica envolvendo os receptores D_2.

B: Os sintomas negativos são potencialmente causados por ativação diminuída da via mesocortical envolvendo os receptores D_1.

C: Os sintomas positivos são potencialmente causados por hiperativação da via mesolímbica envolvendo os receptores D_2.

D: Os sintomas positivos são potencialmente causados por hiperativação da via mesolímbica envolvendo os receptores D_2.

E:

Resposta correta com explicação

E. Os sintomas negativos são potencialmente causados por ativação diminuída da via mesocortical envolvendo os receptores D_1.

Acredita-se que os sintomas negativos (p. ex., afastamento de contatos sociais, anedonia) tenham a sua origem em alterações do córtex pré-frontal, que recebe impulsos da área tegmentar ventral (VTA) por meio da via mesocortical dopaminérgica.

47.2 TEMA

Foram desenvolvidos diversos agentes de primeira geração (convencionais) e de segunda geração (atípicos) para o tratamento da doença psicótica, com ampla gama de perfis farmacológicos.

QUESTÃO

Que abordagem farmacológica **não** seria benéfica?

RESPOSTA

Opções

A. Agonistas do receptor de 5-hidroxitriptamina $(5\text{-HT})_{1A}$
B. Antagonistas do receptor D_2
C. Agonistas do receptor muscarínico
D. Antagonistas do receptor 5-HT_{2A}
E. Agonistas parciais do receptor D_2

Justificativa

A: Os receptores 5-HT_{1A} são autorreceptores somatodendríticos que, quando ativados, inibem a liberação de 5-HT. Por conseguinte, os agonistas aumentam a liberação de dopamina no córtex pré-frontal, o que é benéfico no controle dos sintomas negativos da esquizofrenia.

B: O antagonismo dos receptores D_2 na via mesolímbica alivia alguns dos sintomas positivos, mas pode causar efeitos motores indesejáveis.

C:

D: Os antagonistas do receptor 5-HT_{2A} ajudam a aliviar os sintomas negativos e o comprometimento cognitivo da esquizofrenia.

E: Os agonistas parciais do receptor D_2, que reduzem a ativação do receptor D_2 mesolímbico, foram desenvolvidos na tentativa de reduzir os efeitos motores indesejáveis dos antagonistas completos do receptor D_2.

Resposta correta com explicação

C. Agonistas do receptor muscarínico.

O bloqueio dos receptores D_2 no estriado aumenta a liberação de acetilcolina, causando efeitos extrapiramidais indesejáveis. Isso seria ainda mais exacerbado com o uso de agonistas muscarínicos, mas é inibido por agentes com atividade de antagonista muscarínico.

47.3 TEMA

Muitos dos agentes antipsicóticos apresentam perfis farmacológicos variáveis com atividade em uma variedade de receptores diferentes.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fármacos **não** seria benéfico no tratamento da esquizofrenia?

RESPOSTA

Opções

A. Clorpromazina
B. Bromocriptina
C. Risperidona
D. Quetiapina
E. Agonistas do receptor $mGluR_5$

Justificativa

A: A clorpromazima foi o agente protótipo, bloqueando uma variedade de tipos de receptores, porém acredita-se que o seu antagonismo dopaminérgico seja importante para seus efeitos antipsicóticos.

B:

C: A risperidona é um agente de segunda geração com maior seletividade pelos receptores D_2, porém com risco aumentado de efeitos colaterais extrapiramidais.

D: A quetiapina é um antagonista D_2, mas também um agonista parcial 5-HT_{1A}, de modo que ela aumenta a liberação de dopamina no córtex pré-frontal, diminuindo os sintomas negativos.

E: Os agonistas do receptor $mGluR_5$ podem melhorar os sintomas positivos e negativos por meio de aumento da fosforilação e ativação do receptor NMDA.

Resposta correta com explicação

B. Bromocriptina.

A bromocriptina é um agonista do receptor D_2, que induz sintomas semelhantes aos da esquizofrenia em modelos animais.

47.4 TEMA

À semelhança de muitos agentes farmacológicos, o uso dos fármacos antipsicóticos pode ser limitado pelos seus efeitos colaterais indesejáveis.

QUESTÃO

Qual desses efeitos colaterais **não** é um efeito colateral importante dos fármacos antipsicóticos?

RESPOSTA

Opções

A. Sedação
B. Galactorreia
C. Discinesia tardia

D. Disfunção erétil
E. Perda de peso

Justificativa

A: A sonolência e a sedação são comuns, possivelmente em virtude dos efeitos sobre os receptores H_1.

B: A inibição dopaminérgica leva a aumento da secreção de prolactina e consequente ocorrência de edema das mamas, dor e lactação (galactorreia).

C: Essa condição, que ocorre ao longo de meses/anos, caracteriza-se por movimentos involuntários, que podem ser incapacitantes e habitualmente irreversíveis.

D: Muitos agentes provocam redução da função sexual e da libido. Esse efeito é causado pelo bloqueio dos receptores de dopamina, muscarínicos e α_1.

E:

Resposta correta com explicação

E. Perda de peso.

O ganho de peso constitui um efeito colateral comum e problemático, com risco aumentado de diabetes melito.

Capítulo 48

48.1 TEMA

A depressão é o transtorno afetivo mais comum, e foram propostas numerosas hipóteses para explicar sua causa.

QUESTÃO

Qual das seguintes alterações fisiológicas **não** está associada à depressão?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento nas concentrações de hormônio de liberação da corticotrofina (CRH) no sistema nervoso central (SNC)
B. Redução na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)
C. Déficit funcional nos transmissores de monoamina
D. Diminuição da neurotransmissão glutamatérgica
E. Perda neuronal no hipocampo

Justificativa

A: Níveis elevados de CRH estão associados ao estresse, e a presença de altos níveis em animais simula alguns dos sintomas depressivos observados em seres humanos.

B: Níveis diminuídos de BDNF ou a disfunção de seu receptor têm sido implicados no comportamento depressivo.

C: Embora não haja provas conclusivas, a eficácia dos agentes que aumentam a transmissão monoaminérgica forneceu apoio para essa hipótese.

D:

E: Embora ainda seja uma hipótese, ela é sustentada por evidências em modelos animais, estudos *post mortem* e efeitos neurogênicos dos agentes antidepressivos.

Resposta correta com explicação

D. Diminuição da neurotransmissão glutamatérgica.

Foi constatado que os indivíduos que sofrem de depressão apresentam níveis corticais elevados de glutamato.

48.2 TEMA

A formulação da hipótese das monoaminas para a etiologia da depressão levou ao desenvolvimento de diversos agentes para modular a transmissão monoaminérgica.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** seria útil no tratamento da depressão?

RESPOSTA

Opções

A. Reserpina
B. Desipramina
C. Venlafaxina
D. Mirtazapina
E. Moclobemida

Justificativa

A:

B: Os antidepressivos tricíclicos, como a desipramina, bloqueiam a recaptação de norepinefrina (NE) e de 5-hidroxitriptamina (5-HT), aumentando a transmissão.

C: A venlafaxina inibe a recaptação com seletividade aumentada para a inibição da recaptação de 5-HT, embora a ação seja menor que a dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

D: A mirtazapina é um antagonista do receptor de monoaminas, que bloqueia os receptores α_2 pré-sinápticos, que diminuem a liberação de NE. Diminui também os efeitos 5-HT_{2A} e 5-HT_3 indesejáveis, deixando a sinalização 5-HT_{1A} pós-sináptica intacta.

E: A moclobemida é um inibidor seletivo da monoamina oxidase (MAO)-A, que diminui a degradação.

Resposta correta com explicação

A. Reserpina.

A reserpina desloca as monoaminas das vesículas neuronais e provoca depleção gradual na concentração neuronal.

48.3 TEMA

Uma abordagem fundamental ao tratamento da depressão consiste no uso de agentes farmacológicos que aumentam a concentração extracelular de monoaminas por meio da inibição da recaptação.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a fluoxetina é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Tem menos probabilidade de causar “reações ao queijo” do que um inibidor da MAO

B. Tem menos probabilidade de causar efeitos colaterais anticolinérgicos do que um antidepressivo tricíclico (ADT)

C. É frequentemente administrada em associação a um ADT

D. Exibe seletividade para a inibição da recaptação de 5-HT

E. É frequentemente utilizada no tratamento de transtornos de ansiedade

Justificativa

A: Como não afeta a atividade da MAO, não impede a degradação da tiramina ingerida.

B: Diferentemente dos ADT, a fluoxetina não interfere no controle autônomo ou nos receptores muscarínicos.

C:

D: Embora exiba alguma inibição da recaptação de NE, é consideravelmente mais seletiva para transportador da captação de 5-HT.

E: Mostra-se efetiva no tratamento da ansiedade.

Resposta correta com explicação

C. É frequentemente administrada em associação a um ADT.

Não é administrada com ADT, visto que a fluoxetina interage com a enzima CYP2D6 hepática, envolvida no metabolismo dos ADT. Por conseguinte, a coadministração poderia resultar em toxicidade dos ADT.

48.4 TEMA

Embora agora tenha sido suplantado, em grande parte, por outros tratamentos mais seguros para a mania aguda, o lítio continua sendo utilizado de modo profilático no tratamento do transtorno maníaco-depressivo.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre o uso do lítio é correta?

RESPOSTA

Opções

A. O lítio simula o papel do K^+ nos tecidos excitáveis

B. O lítio ativa a glicogênio sintase quinase (GSK)3

C. O lítio pode causar lesão tubular renal em virtude dos altos níveis de reabsorção no túbulo proximal

D. O lítio aumenta a resposta ao hormônio antidiurético (ADH)

E. O lítio estimula a sensibilidade aumentada da tireoide ao hormônio estimulante da tireoide (TSH), resultando em hipertireoidismo

Justificativa

A: O lítio simula o papel do Na^+ nos tecidos excitáveis, porém é acumulado na célula.

B: O lítio inibe a atividade da GSK3, competindo com o cofator Mg^{2+}.

C:

D: O lítio bloqueia a resposta das células tubulares renais ao ADH, causando diurese.

E: O lítio bloqueia a resposta das células da tireoide ao TSH, causando hipotireoidismo.

Resposta correta com explicação

C. O lítio pode causar lesão tubular renal em virtude dos altos níveis de reabsorção no túbulo proximal.

A depleção de Na^+ causada pelo lítio reduz a taxa de excreção e aumenta a reabsorção do lítio, causando maior acúmulo e toxicidade.

QUESTÕES

Capítulo 49

49.1 TEMA

A cocaína tem sido utilizada durante muitos anos pelas suas propriedades estimulantes por nativos da América do Sul, particularmente para reduzir a fadiga em altitudes elevadas. Entretanto, as propriedades psicoestimulantes da substância levaram a seu uso disseminado como substância de uso abusivo.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre as propriedades farmacológicas da cocaína é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A cocaína exerce efeito estimulante psicomotor, aumentando a liberação de monoaminas das terminações nervosas
B. Pode ocorrer hipotermia com altas doses
C. O uso continuado de cocaína induz tolerância
D. A forma de base livre da cocaína é mais rapidamente absorvida do que o sal cloridrato
E. O principal efeito adverso é a depressão respiratória

Justificativa

A: A cocaína bloqueia a recaptação de várias monoaminas diferentes, aumentando a transmissão pós-sináptica.

B: A cocaína aumenta a temperatura corporal (hipertermia), em decorrência de aumento da atividade motora acoplado a diminuição da perda de calor.

C: A cocaína provoca forte dependência psicológica, porém não há evidências fortes de tolerância, mas necessidade de aumento da dose em virtude do desejo de um efeito aumentado.

D:

E: Os principais efeitos adversos consistem em eventos cardiovasculares. A cocaína aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio e arritmias cardíacas.

Resposta correta com explicação

D. A forma de base livre da cocaína é mais rapidamente absorvida do que o sal cloridrato.

A base livre da cocaína vaporiza em torno de 90°C, e a base livre sem carga é rapidamente absorvida através dos alvéolos, produzindo maior efeito no SNC.

49.2 TEMA

A expectativa de vida dos fumantes é menor que a de não fumantes. Embora uma porcentagem significativa de mortes seja decorrente de doença pulmonar e câncer, o tabagismo também pode aumentar o risco de várias outras condições.

QUESTÃO

Qual das seguintes condições **não** representa um risco aumentado em tabagistas?

RESPOSTA

Opções

A. Atraso do desenvolvimento na infância
B. Trombose coronária
C. Placenta prévia
D. Doença de Parkinson
E. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Justificativa

A: Há evidências de que as crianças nascidas de mães fumantes apresentem redução do desenvolvimento físico e mental nos primeiros 7 anos de vida.

B: O risco de trombose coronária é significativamente aumentado em fumantes, embora o mecanismo exato, que pode estar relacionado com o monóxido de carbono, ainda não seja conhecido.

C: A nicotina exerce vários efeitos potencialmente prejudiciais sobre o feto em desenvolvimento, mas também aumenta o risco de obstrução placentária no parto (placenta prévia).

D:

E: O fumo de cigarros constitui a principal causa de DPOC e o abandono do tabagismo diminui a progressão da doença.

Resposta correta com explicação

D. Doença de Parkinson.

A doença de Parkinson é quase duas vezes mais comum em não fumantes do que em fumantes, indicando um efeito protetor da nicotina.

49.3 TEMA

O etanol apresenta efeitos semelhantes aos anestésicos gerais, causando depressão da excitabilidade neuronal.

QUESTÃO

Qual dos seguintes efeitos **não** é um efeito farmacológico do etanol?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da inibição neuronal mediada por $GABA_A$

B. Aumento da liberação de glicina das terminações nervosas

C. Aumento da captação de adenosina pelo transportador de adenosina

D. Ativação dos canais de K^+

E. Inibição dos canais de cálcio operados por voltagem

Justificativa

A: O etanol aumenta a inibição neuronal mediada por GABA e pela glicina.

B: O etanol potencializa os efeitos da glicina por meio de interações com o receptor e aumento da liberação de glicina.

C:

D: O etanol diminui a excitabilidade neuronal por meio de ativação dos canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G (GIRK).

E: O etanol reduz a liberação de transmissores pela inibição dos canais de cálcio operados por voltagem (VOCC).

Resposta correta com explicação

C. Aumento da captação de adenosina pelo transportador de adenosina.

O etanol pode exercer alguns de seus efeitos depressores aumentando a ativação dos receptores A_1 por meio da inibição da captação de adenosina.

QUESTÕES

Capítulo 50

50.1 TEMA

Uma característica comum dos fármacos psicoativos e de adicção reside na sua capacidade de ativar a via de recompensa endógena.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre a via de recompensa é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Estende-se da área tegmentar ventral (VTA) até o núcleo *accumbens*

B. Os opioides aumentam a transmissão dopaminérgica, impedindo a sua recaptação

C. A inibição dos neurônios GABAérgicos na VTA aumenta o efeito de recompensa

D. As propriedades de recompensa da morfina parecem ser mediadas pelos receptores D_2

E. Os agonistas parciais D_3 podem ter potencial como tratamento para uso abusivo de fármacos

Justificativa

A: A via de recompensa é uma via dopaminérgica mesolímbica, que se estende do VTA até o núcleo *accumbens*.

B:

C: A sinalização GABAérgica inibe a via ao diminuir o disparo dos neurônios dopaminérgicos da VTA.

D: Foi demonstrado que a deleção dos receptores D_2 elimina as propriedades de recompensa da morfina.

E: Embora não esteja totalmente elucidado, acredita-se que os receptores D_3 desempenhem um papel nos efeitos de recompensa da adicção de fármacos, de modo que os antagonistas e os agonistas parciais podem ser benéficos no uso abusivo.

Resposta correta com explicação

B. Os opioides aumentam a transmissão dopaminérgica, impedindo a sua recaptação.

Os opioides aumentam o disparo dos neurônios dopaminérgicos da VTA, reduzindo a inibição GABAérgica.

50.2 TEMA

Muitos fármacos de uso abusivo resultam em dependência física, o que é comprovado pela experiência de efeitos fisiológicos adversos após abstinência.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os mecanismos de dependência física associados à abstinência de opiáceos é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A abstinência resulta em aumento da excitabilidade neuronal
B. Os antagonistas da adenosina podem ter potencial como agentes no tratamento do uso abusivo de fármacos
C. A abstinência de opioides resulta em aumento de rebote do cAMP
D. A proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP (CREB) é um mediador-chave da dependência física
E. A abstinência resulta em liberação aumentada de transmissores

Justificativa

A: O aumento na ativação da proteinoquinase A (PKA) induzido pelo cAMP provoca elevação da excitabilidade nervosa devido à fosforilação dos transportadores neuronais, aumentando a sua condutância iônica.

B:

C: A abstinência de opioides causa “superativação” da adenilato ciclase e aumento na expressão da enzima.

D: Camundongos transgênicos que carecem de CREB apresentam redução da dependência física.

E: O aumento da liberação de GABA é provavelmente mediado pela excitabilidade neuronal induzida por PKA.

Resposta correta com explicação

B. Os antagonistas da adenosina podem ter potencial como agentes no tratamento do uso abusivo de fármacos.

A ligação da adenosina a receptores A_1 pré-sinápticos diminui a liberação de glutamato e, portanto, reduz a excitabilidade neuronal. Por conseguinte, os agonistas da adenosina podem ser benéficos.

50.3 TEMA

Foram desenvolvidos vários agentes farmacológicos para o tratamento da dependência de fármacos e para ajudar os pacientes no processo de abstinência.

QUESTÃO

Qual dos seguintes agentes **não** é utilizado como terapia mais prolongada para ajudar nos sintomas de abstinência?

RESPOSTA

Opções

A. Dissulfiram para ajudar na abstinência do álcool
B. Metadona para sustentar a abstinência de opioide
C. Naloxona para ajudar na abstinência de opioides
D. Nicotina em baixa dose para ajudar na cessação do tabagismo
E. Clordiazepóxido para ajudar na abstinência de álcool

Justificativa

A: O dissulfiram é um inibidor da aldeído desidrogenase, cujo uso resulta em sintomas desagradáveis após o consumo de álcool, causados pelo acúmulo de acetaldeído.

B: A metadona de grau medicinal é um agonista opioide, que é administrada por via oral como substituto mais seguro do opioide ilícito.

C:

D: As preparações de nicotina podem ajudar a "desmamar" os pacientes dos efeitos do tabagismo, mantendo um nível de estimulação nicotínica, sem os agentes carcinogênicos associados.

E: O clordiazepóxido é um benzodiazepínico de ação longa benéfico na redução dos sintomas de abstinência do álcool.

Resposta correta com explicação

C. Naloxona para ajudar na abstinência de opioides.

As injeções intramusculares de naloxona são utilizadas para reverter rapidamente a depressão respiratória observada após a abstinência de opioides. Entretanto, implantes de naltrexona, que são de maior duração, podem ser utilizados para evitar a ocorrência de recidiva.

QUESTÕES

Capítulo 52

52.1 TEMA

Foram identificados muitos gêneros diferentes de bactérias patogênicas.

QUESTÃO

Qual dos seguintes gêneros de bactérias gram-negativas **não** é responsável pela doença indicada?

RESPOSTA

Opções

A. *Bordetella*, responsável por coqueluche
B. *Escherichia*, responsável por septicemia
C. *Helicobacter*, responsável por infecções respiratórias
D. *Klebsiella*, responsável por pneumonia
E. *Salmonella*, responsável por intoxicação alimentar

Justificativa

A: *B. pertussis* causa coqueluche.

B: *E. coli* causa infecções de feridas e septicemia.

C:

D: *K. pneumoniae* causa pneumonia.

E: *S. typhimurium* causa infecção alimentar.

Resposta correta com explicação

C. *Helicobacter*, responsável por infecções respiratórias.

H. pylori causa úlcera péptica e câncer gástrico.

52.2 TEMA

Após a descoberta casual da penicilina, foram desenvolvidos diversos antibióticos betalactâmicos, embora a resistência crescente a esses antibióticos constitua um fator que limita o seu uso atual.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre os antibióticos betalactâmicos é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. Os antibióticos betalactâmicos interferem na síntese do peptidoglicano da parede celular bacteriana

B. Os antibióticos betalactâmicos são bacteriostáticos

C. Os antibióticos monobactâmicos são resistentes às betalactamases

D. As cefalosporinas são mais prontamente hidrolisadas pelas betalactamases do que as penicilinas

E. O principal efeito colateral dos antibióticos betalactâmicos é a hipersensibilidade

Justificativa

A: Os antibióticos betalactâmicos ligam-se a proteínas de ligação da penicilina e inibem a enzima de transpeptidação que efetua ligações cruzadas das cadeias peptídicas ligadas ao arcabouço do peptidoglicano.

B:

C: A estrutura e os grupos laterais associados do anel betalactâmico nos antibióticos monobactâmicos os tornaram resistentes à maioria das betalactamases.

D: A betalactamase cromossômica está atualmente presente na maioria das bactérias gram-negativas e é mais ativa na hidrólise de cefalosporinas do que penicilinas.

E: A hipersensibilidade causada pela degradação dos antibióticos betalactâmicos, que se combinam com proteínas do hospedeiro para formar fragmentos antigênicos, limita o uso desses agentes em alguns pacientes.

Resposta correta com explicação

B. Os antibióticos betalactâmicos são bacteriostáticos.

Os antibióticos betalactâmicos interferem na síntese da parede celular, resultando em morte das bactérias, de modo que são classificados como antibióticos bactericidas.

52.3 TEMA

Um segundo grupo de antibióticos tem como alvo a síntese de proteínas bacterianas por meio da inibição da função ribossômica.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre esses antibióticos é correta?

RESPOSTA

Opções

A. As tetraciclinas são apenas efetivas contra bactérias gram-negativas
B. O uso do cloranfenicol é restrito em virtude de sua ototoxicidade
C. As tetraciclinas sempre devem ser tomadas com alimento
D. Os aminoglicosídeos constituem uma alternativa segura e efetiva para pacientes com hipersensibilidade à penicilina
E. A eritromicina aumenta a destruição intracelular das bactérias pelos fagócitos

Justificativa

A: O espectro de atividade antimicrobiana das tetraciclinas é muito amplo e inclui microrganismos tanto gram-positivos quanto gram-negativos.

B: A ototoxicidade está associada ao uso dos aminoglicosídeos.

C: Como as tetraciclinas quelam íons metálicos para formar complexos insolúveis, sua absorção é acentuadamente reduzida na presença de alimento.

D: O espectro antimicrobiano dos macrolídios, como a eritromicina, assemelha-se ao das penicilinas, de modo que constituem uma alternativa segura e efetiva em pacientes com hipersensibilidade à penicilina.

E:

Resposta correta com explicação

E. A eritromicina aumenta a destruição intracelular das bactérias pelos fagócitos.

Os macrolídios entram e concentram-se nos fagócitos mononucleares, em que aumentam a destruição dos micróbios.

52.4 TEMA

O uso de muitos antibióticos é limitado pela resistência ou pelos efeitos colaterais.

QUESTÃO

Qual dos seguintes fármacos seria apropriado para a indicação apresentada?

RESPOSTA

Opções

A. Cotrimoxazol para toxoplasmose
B. Tetraciclinas para infecções do trato urinário na gravidez
C. Benzilpenicilina para infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)
D. Isoniazida para meningite
E. Cloranfenicol para infecções bacterianas da garganta

Justificativa

A:

B: As tetraciclinas estão contraindicadas para crianças, bem como durante a gravidez, devido ao risco de deformidades ósseas e hepatotoxicidade.

C: O MRSA demonstra multirresistência a grande número de antibióticos, incluindo as penicilinas. A vancomicina é um dos poucos agentes ativos, porém foi observada a ocorrência de resistência até mesmo a esse agente.

D: A atividade antimicrobiana da isoniazida limita-se à micobactéria, de modo que esse fármaco é utilizado como agente antituberculose.

E: Em virtude do risco de depressão da medula óssea, o uso do cloranfenicol é limitado a infecções graves potencialmente fatais.

Resposta correta com explicação

A. Cotrimoxazol para toxoplasmose.

Como a trimetoprima é ativa contra protozoários, ela é utilizada em combinação com sulfametoxazol (cotrimoxazol) para o tratamento de toxoplasmose (infecção causada por protozoário).

Capítulo 53

53.1 TEMA

Os vírus não dispõem de maquinaria metabólica própria, de modo que dependem da maquinaria do hospedeiro para mediar a replicação viral.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre replicação viral é **incorreta**?

RESPOSTA

Opções

A. A replicação do DNA viral ocorre no núcleo do hospedeiro
B. O DNA retroviral é integrado no genoma do hospedeiro
C. O vírus varicela-zóster pode permanecer dormente no hospedeiro por vários anos
D. Os vírus de RNA podem sintetizar RNA mensageiro (mRNA) a partir do RNA viral
E. A replicação retroviral sempre resulta em lise da célula hospedeira

Justificativa

A: O DNA viral entra no núcleo do hospedeiro, onde pode ser incorporado ao genoma do hospedeiro. É transcrito em mRNA pela RNA polimerase do hospedeiro.

B: Os retrovírus contêm RNA, que é convertido em DNA pela transcriptase reversa. Em seguida, o DNA pode ser integrado no genoma do hospedeiro.

C: O vírus varicela-zóster, que causa varicela e herpes-zóster, pode permanecer dormente até ser reativado por fatores desconhecidos ou por imunossupressão.

D: As enzimas dentro do vírion sintetizam o mRNA a partir de seu próprio molde de RNA viral.

E:

Resposta correta com explicação

E. A replicação retroviral sempre resulta em lise da célula hospedeira.

Muitos retrovírus liberam novos vírions por brotamento, o que não mata a célula hospedeira.

53.2 TEMA

O hospedeiro utiliza mecanismos tanto inatos quanto adaptativos para proteger o corpo da infecção viral.

QUESTÃO

Qual das seguintes opções **não** constitui parte da resposta de defesa do hospedeiro à infecção viral?

RESPOSTA

Opções

A. Aumento da excreção de Fas

B. Ativação das células T citotóxicas
C. Suprarregulação de homólogos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe I
D. Silenciamento de genes
E. A estratégia da “mamãe peru”

Justificativa

A: As células infectadas por vírus expressam Fas para mediar a ativação das vias apoptóticas e sacrificar a célula infectada.

B: As células T citotóxicas reconhecem partículas virais apresentadas juntamente com MHC da classe I e são ativadas para matar a célula infectada por vírus.

C:

D: A presença de RNA de fita dupla do vírus provoca desligamento ou silenciamento do gene que codifica o RNA.

E: A alteração ou infrarregulação das moléculas de MHC leva à destruição mediada por células *natural killer* (NK) – conhecida como estratégia da “mamãe peru”, que consiste em matar tudo que seja diferente.

Resposta correta com explicação

C. Suprarregulação de homólogos do MHC da classe I.

Alguns vírus induzem a suprarregulação de homólogos do MHC da classe I nas células do hospedeiro para evitar a estratégia da “mamãe peru” mediada por células NK.

53.3 TEMA

Como os vírus utilizam os mecanismos do hospedeiro, há um desafio maior no desenvolvimento de agentes direcionados especificamente para os vírus, sem causar prejuízo das células e das funções do hospedeiro.

QUESTÃO

Qual das seguintes afirmativas sobre terapia antiviral é correta?

RESPOSTA

Opções

A. A zidovudina inibe a enzima transcriptase reversa, resultando em inibição do DNA viral
B. O efavirenz causa o término da cadeia pela incorporação de derivados de nucleosídios não funcionais
C. O ritonavir ativa proteases específicas para causar degradação do vírus
D. O aciclovir bloqueia a timidina quinase viral, impedindo, assim, o alongamento da cadeia
E. O oseltamivir impede o escape dos vírions ao inibir a ligação do ácido siálico

Justificativa

A: A zidovudina é um análogo de nucleosídio, que é incorporada à cadeia de DNA em crescimento, causando o término da cadeia.

B: O efavirenz liga-se próximo ao sítio catalítico da enzima transcriptase reversa e inibe a sua função.

C: O ritonavir inibe a ação das proteases necessárias para a clivagem e a ativação das proteínas virais.

D: O aciclovir é um derivado da guanosina que, quando convertido na forma trifosfato pela timidina quinase viral, inibe a DNA polimerase viral.

E:

Resposta correta com explicação

E. O oseltamivir impede o escape dos vírions ao inibir a ligação do ácido siálico.

O oseltamivir é um inibidor da neuraminidase, que impede a clivagem da capa viral de resíduos de ácido siálico do hospedeiro na membrana celular, impedindo, assim, a liberação de novos vírions.

LIGAÇÕES NANDA NOC–NIC

Condições Clínicas









TRADUÇÃO DA 3ª EDIÇÃO

Ligações entre NANDA, NOC e NIC

Johnson, Marion
9788535265231
448 páginas

Compre agora e leia

Baseado em pesquisas atualmente conduzidas na Universidade de Iowa, este é o único livro que fornece as ligações existentes entre as três linguagens padronizadas reconhecidas pela American Nurses Association: NANDA-I, Classificação dos Resultados de Enfermagem (NOC) e Classificação das Intervenções de Enfermagem (NIC). Um acompanhamento perfeito para a 4ª edição da NOC, de Moorhead, e para a 5ª edição da NIC, de Bulechek, este livro é uma ferramenta valiosa que pode ser utilizada pelo leitor no desenvolvimento de planos de assistência para pacientes, bem como por instituições no rastreamento e quantificação da assistência de enfermagem. PRINCIPAIS DESTAQUES: • Diagnósticos de enfermagem da NANDA-I aprovados ligados às identificações de resultados e a três níveis de intervenções: • Principais • Sugeridas • Opcionais• NOVOS capítulos discutindo o uso das ligações no raciocínio clínico e para a melhoria da qualidade da assistência, assim como o uso das Nanda, Noc e Nic em sistemas de informação computadorizados. • NOVAS ligações adicionadas para diagnósticos médicos comuns de custo elevado, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica

e artroplastia total. • NOVO! Revisões importantes na apresentação das ligações para diagnósticos de risco.• Estudos de caso demonstrando a aplicação das ligações das linguagens na vida real, com tabelas resumidas de terminologia e critérios.• Definições de todas as identificações de NANDA-I, NOC e NIC fornecidas.

Student CONSULT

WWW.STUDENTCONSULT.COM.BR



GUYTON & HALL

TRATADO DE

FISIOLOGIA MÉDICA

TRADUÇÃO DA 13ª EDIÇÃO

JOHN E. HALL

ELSEVIER

Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica

Hall, John E.
9788535285543
1176 páginas

Compre agora e leia

A 13ª edição do Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica mantém a longa tradição deste best-seller como o melhor livro-texto de Fisiologia Médica do mundo. Diferentemente de outros livros, este guia claro e de fácil compreensão tem voz autoral única e consistente e ressalta o conteúdo mais relevante para os estudantes clínicos e pré-clínicos. O texto detalhado, porém esclarecedor, é complementado por ilustrações didáticas que resumem conceitos-chave em fisiologia e fisiopatologia. • O texto com fonte maior enfatiza a informação essencial sobre como o corpo deve manter a homeostasia de modo a permanecer saudável, ao mesmo tempo em que as informações de apoio e os exemplos são detalhados com tamanho de fonte menor e destacados em lilás. • As figuras e tabelas de resumo transmitem de maneira facilitada os processos chave apresentados no texto. • Contém a nova tabela de referência rápida de valores laboratoriais padrão no final do livro. • Acréscimo do número de figuras, correlações clínicas e mecanismos moleculares e celulares importantes para a medicina clínica. • Inclui o conteúdo online em português do Student Consult, que oferece uma experiência digital aprimorada: banco de

imagens, referências, perguntas e respostas e animações. Junto com a nova edição da consagrada referência mundial da fisiologia, Guyton & Hall, você também tem acesso à forma mais inovadora, simples, visual e objetiva de aprender fisiologia, o Homem Virtual, a maneira inteligente de estudar fisiologia em 3D.



TRATADO DE GINECOLOGIA FEBRASGO

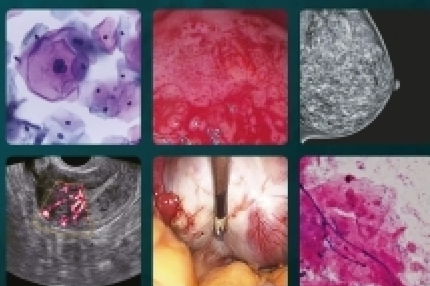
EDITORES

César Eduardo Fernandes • Marcos Felipe Silva de Sá

COORDENADORES

Agnaldo Lopes da Silva Filho • Luciano de Melo Pompei

Rogério Bonassi Machado • Sérgio Podgaec



ELSEVIER

febrasgo

Aprofunde o seu conhecimento

ExpertConsult

GOLDMAN-CECIL MEDICINA

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

2 VOLUMES

TRADUÇÃO DA 25ª EDIÇÃO

CROW | DOROSHOW | DRAZEN | GRIGGS | LANDRY
LEVINSON | RUSTGI | SCHELD | SPIEGEL

ELSEVIER

Cecil

ADAPTADO À REALIDADE BRASILEIRA

Goldman-Cecil Medicina

Goldman, Lee
9788535289947
3332 páginas

Compre agora e leia

Desde 1927, esta é a fonte mais influente do mundo sobre medicina interna. Ao comprar esta inovadora 25ª edição, além de um conteúdo ricamente adaptado à realidade brasileira sobcoordenação do Prof. Milton de Arruda Martins, você terá acesso a atualizações contínuas, disponíveis em inglês e online, que vão integrar as mais novas pesquisas e diretrizes e os tratamentos mais atuais a cada capítulo.O livro oferece orientação definitiva e imparcial sobre a avaliação e a abordagem de todas as condições clínicas da medicina moderna. As referências com base em evidência, apresentadas de maneira prática, direta e organizada, e o conteúdo interativo robusto combinam-se para tornar este recurso dinâmico a melhor e mais rápida fonte e com todas as respostas clínicas confiáveis e mais recentes de que você precisa!!• Dados epidemiológicos, estatísticas, demografia e informações atualizadas sobre a saúde no Brasil com conteúdo ricamente adaptado à realidade brasileira, contribuídos por centenas de renomados colaboradores brasileiros e coordenados pelo Dr. Milton de Arruda Martins, MD.• Texto objetivo, prático e em formato de alto padrão com recursos fáceis de usar, incluindo fluxogramas e quadros de

tratamento.• Novos capítulos sobre saúde global; biologia e genética do câncer; e microbioma humano na saúde e na doença mantêm o leitor na vanguarda da medicina.• Acesso a atualizações contínuas do conteúdo, em inglês, feitas pelo editor Lee Goldman, MD– que analisa exaustivamente publicações de medicina interna e especialidades –, garantindo que o material online reflita as últimas diretrizes e traduzindo essa evidência para o tratamento.• Recursos complementares online incluem figuras, tabelas, sons cardíacos e pulmonares, tratamento e abordagem de algoritmos, referências totalmente integradas e milhares de ilustrações e fotografias coloridas.• As mais recentes diretrizes clínicas com base em evidência atualizada que ajudam o leitor achegar a um diagnóstico definitivo e a criar o melhor plano de tratamento possível.• A abrangência do assunto com foco nos últimos desenvolvimentos em Biologia, incluindo as especificidades do diagnóstico atual, a terapia e as doses de medicação.



TRATADO de

NEUROLOGIA

da Academia Brasileira de Neurologia

Rubens J. Gagliardi
Osvaldo M. Takayanagui





2ª EDIÇÃO

Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia-

Academia Brasileira de Neurologia
9788535289398
928 páginas

Compre agora e leia

A 2ª Edição do Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, aborda as principais áreas da Neurologia, permitindo a sistematização e o conhecimento das doenças neurológicas, além de sua atualização. Realizado por profissionais com comprovada experiência e conhecimento específico sobre os temas, os textos abordam aspectos epidemiológicos, prevenção, exames complementares, diagnóstico, tratamento e reabilitação. Todo o trabalho foi feito dentro dessa óptica, trazendo conceitos clássicos ao lado do que há de mais novo. As seções são subdivididas em capítulos e uma bibliografia atualizada, o conteúdo, sempre que possível, foi baseado em evidências clínicas e nos consensos nacionais e internacionais. Na 2ª edição foram incluídos alguns novos temas que são de interesse na prática clínica, assim como condutas baseadas em pareceres de órgãos públicos que possibilitam a adequação de procedimentos à prática clínica.
- Através de textos sempre claros e didáticos, uma ampla visão dos conceitos básicos fundamentais à prática neurológica de qualidade, sendo sempre apoiada em

evidências científicas; - Aborda os avanços tecnológicos nas áreas de genética, imunologia e imagem Este livro será produzido pela Academia Brasileira de Neurologia e irá atualizar todo o conteúdo referente à especialidade, em total sintonia com a realidade brasileira